

*Ce mémoire intitulé*

**Synthèse d'une nouvelle famille d'analogues de nucléosides portant un centre  
quaternaire en C3'**

*Présenté par*

**Tommy Lussier**

*A été évalué par un jury composé des personnes suivantes*

**Hélène Lebel**

Président-rapporteur

**Yvan Guindon**

Directeur de recherche

**Shawn Collins**

Membre du jury

Université de Montréal

**Synthèse d'une nouvelle famille d'analogues de nucléosides  
pourtant un centre quaternaire en C3'**

par Tommy Lussier

Département de Chimie, Université de Montréal  
Faculté des Arts et des Sciences

Mémoire présenté  
en vue de l'obtention du grade de maître ès sciences (M.Sc.)  
en chimie

Janvier 2019

©Tommy Lussier, 2019

## Résumé

Les nucléosides naturels étant impliqués dans plusieurs rôles importants dans la cellule, les analogues de nucléoside représentent une classe de molécule ayant des propriétés anticancéreuses et antivirales importante. Le laboratoire du professeur Guindon a développé une nouvelle famille d'analogues de nucléoside portant un centre quaternaire carboné en position C3'. La synthèse d'analogues portant un centre quaternaire en plus d'un atome de fluor ou d'oxygène en C2' a aussi été investiguée. Une voie de synthèse permettant la fonctionnalisation sélective en C3' ou C5' par un groupement phosphoramidate d'analogues de nucléosides monofluorés a été optimisée.

Un élément structural plus important des nouveaux analogues est le centre quaternaire carboné. Les synthèses développées par notre laboratoire pour la construction stéréosélective de ce centre implique des alkylation d'une butyrolactone chirale ou le transfert intramoléculaire acyclique d'un groupement vinyle ou allyle initié par la triéthyleborane. Une méthodologie exploitant la catalyse photorédox a été développée permettant d'éviter la triéthyleborane. L'optimisation de la réaction a permis d'obtenir les produits de transfert de groupements vinyle et d'allyle dans de bons rendements et d'excellentes sélectivités.

Des voies de synthèse permettant l'introduction d'un groupement hydroxyle en position C2' ont également été explorées. L'addition stéréosélective de cyanure sur un aldéhyde en présence d'un acide de Lewis passant par un chélate cyclique à 7 membres a été exploitée. La conversion de la cyanhydrine au dithioacétal correspondant a permis la préparation de nouveaux analogues de nucléoside exploitant notre méthodologie acyclique. L'addition stéréosélective de la nucléobase sur le dithioacétal activé suivi d'une cyclisation génère les analogues de nucléosides 1',2'-*trans* de type *xylo*. L'accès aux analogues 1',2'-*trans* et 1',2'-*cis* de type arabino est possible en passant par la réduction stéréosélective d'une  $\beta$ -hydroxyénone obtenue par oxydation allylique. Une librairie ciblée de nouveaux analogues de nucléoside a été préparée et est présentement testée comme agent anticancéreux et antiviraux.

**Mots-clés :** Nucléoside, centre quaternaire, acyclique, glycosylation, chimie radicalaire catalyse photorédox

## Abstract

Given the pivotal role that natural nucleosides and nucleotides play in numerous biological pathways, analogues of these species represent an important class of antimetabolites for tumor growth and viral replication. In this regard, the Guindon laboratory is currently developing a new family of nucleoside analogues bearing an all-carbon quaternary center at C3'. The synthesis of analogues bearing this novel C3' quaternary center in addition to a fluorine or a hydroxy substituent at C2' are being investigated. Initial synthetic routes were developed to access the C2' monofluorinated scaffolds allowing for selective introduction of a phosphoramidate prodrug at C5' or C3' from either orthogonally protected intermediates or a non-differentiated route followed by selective functionalization.

One of the key features of these novel analogues is the presence of the all-carbon stereogenic quaternary center. Previous routes developed by the lab to generate this center involved Frater-Seebach alkylation of a lactone intermediate or an acyclic intramolecular free radical cyclization/elimination reaction initiated by triethylborane. A methodology exploiting photoredox catalysis was developed allowing for the practical limitations of the use of triethylborane to be overcome. Optimization of the photocatalytic cycle resulted in formation of the allylated and vinylated quaternary center in excellent diastereoselectivity and yield.

In addition, different synthetic pathways were also examined to introduce a C2' hydroxy substituent on these novel analogues. A Lewis acid controlled cyanide addition onto an aldehyde through a proposed seven-membered ring chelate allowed for diastereoselective synthesis of an acyclic cyanohydrin. Conversion of the cyanohydrin into the corresponding dithioacetal allowed for construction of the novel nucleoside analogue using our acyclic approach. This involved stereoselective introduction of the nucleobase onto the acyclic dithioacetal followed by a kinetically controlled intramolecular cyclization of the resulting thioaminal providing 1',2'-*trans* xylo-like analogues. Access to 1',2'-*cis* or *trans* arabino-like scaffolds bearing the C3'-quaternary center and a C2'-hydroxy group involved stereoselective reduction of an hydroxyenone formed from allylic oxidation. Using the developed synthetic methodologies, a library of novel nucleoside analogues was synthesized and are currently being tested as anticancer and antiviral agents.

**Keywords :** Nucleoside analogues, stereogenic quaternary center, acyclic approach, glycosylation, radical chemistry, photoredox catalysis

# Table des matières

Résumé.....	i
Abstract .....	ii
Table des matières.....	iv
Liste des schémas.....	vii
Liste des figures .....	x
Liste des tableaux.....	xi
Liste des abréviations.....	xii
Remerciements.....	xviii
Chapitre 1 Introduction .....	20
1.1 Les nucléotides et les nucléosides.....	20
1.1.1 Les analogues de nucléosides .....	21
1.1.2 Stratégies pour améliorer la stabilité et la biodisponibilité des ANs .....	24
1.2 Synthèse d’analogues de nucléosides .....	26
1.2.1 Synthèse du motif 1,2- <i>trans</i> .....	27
1.2.2 Glycosylation de substrats cycliques : Synthèse du motif 1,2- <i>cis</i> .....	29
1.3 Objectif de recherche .....	32
Chapitre 2 Approche à la Synthèse d’Analogues de Nucléoside Permettant la Diversification de Précurseurs Avancés .....	35
2.1. Mise en contexte .....	35
2.2 Synthèse des analogues de nucléoside ciblés.....	37
2.2.1 Approche initiale pour la différenciation de la position C3’ et C5’ .....	38
2.2.2 Approche de seconde génération .....	39
2.2.3 Glycosylation du lactol <b>2.19</b> .....	41
2.2.4 Préparation d’une librairie ciblée d’analogues de nucléosides .....	45
2.2.5 Comparaison des approches.....	47
2.3 Méthode de fonctionnalisation alternative d’ANs .....	48
2.4 Conclusion .....	50

Chapitre 3 Transfert intramoléculaire de vinyle et d'allyle utilisant la catalyse photorédox ...	51
3.1 Introduction.....	51
3.1.1 Catalyse photorédox : concepts de base.....	52
3.1.2 Cycle catalytique.....	53
3.2 Transfert de vinyle intramoléculaire utilisant la catalyse photorédox .....	55
3.2.1 Optimisation de la réaction .....	55
3.2.2 Optimisation de la réaction : Ir(III).....	58
3.2.3 Transfert intramoléculaire d'allyle .....	59
3.2.4 Rôle de l'eau dans la réaction .....	60
3.2.5 Et <sub>3</sub> B et Catalyse photorédox : Comparaison.....	61
3.3 Transfert intramoléculaire en débit continu .....	61
3.4 Mécanisme proposé pour le transfert intramoléculaire.....	63
3.4.1 Origine de la sélectivité pour le transfert intramoléculaire de vinyle.....	65
3.5 Étude DFT du transfert intramoléculaire radicalaire .....	66
3.5.1 Transfert de vinyle : États de transitions menant aux produits 2,3- <i>syn</i> et 2,3- <i>anti</i> ..	66
3.5.2 Chemins réactionnels 5- <i>exo-trig</i> ou 6- <i>endo-trig</i> pour la cyclisation .....	68
3.5.3 Sélectivité pour le transfert d'allyle intramoléculaire.....	71
3.5.4 Transfert d'allyle : États de transitions menant aux produits 2,3- <i>syn</i> et 2,3- <i>anti</i> ....	71
3.5.5 Chemins réactionnels 7- <i>endo-trig</i> ou 6- <i>exo-trig</i> pour la cyclisation .....	72
3.6 Conclusion .....	74
Chapitre 4 Synthèse d'analogues de nucléoside portant un oxygène en position C2' .....	75
4.1 Mise en contexte .....	75
4.2 Synthèse d'ANs portant un hydroxyle en C2 .....	76
4.2.1 <i>Alpha</i> -hydroxylation de l'aldéhyde <b>4.06</b> .....	76
4.2.2 Formation stéréosélective de cyanhydrine.....	77
4.3 Synthèse d'analogues de nucléosides 1',2'- <i>trans</i> .....	79
4.3.1 Préparation énantiospécifique de la cyanhydrine .....	79
4.3.2 Synthèse du dithioacétal <b>4.27</b> .....	80
4.3.3 Addition stéréosélective sur un dithioacétal activé et cyclisation du thioaminal ....	82
4.3.4 Complétion de la synthèse .....	84

4.4 Catalyse Photorédox pour l'activation de dithioacétals .....	85
4.4.1 Optimisation de la réaction .....	86
4.4.2 Cyclisation O4→C1 du thioaminal <b>4.32</b> portant le centre quaternaire en C3' .....	88
4.4.3 Mécanisme proposé .....	88
4.5 Conclusion .....	89
Chapitre 5 Nouvelle approche aux ANs portant un hydroxy en C2' .....	90
5.1 Mise en Contexte .....	90
5.2 Analyse Rétrosynthétique .....	90
5.3 Oxydation allylique.....	91
5.3.1 Optimisation de l'oxydation allylique .....	93
5.4 Réduction stéréosélective de β-hydroxycétones .....	95
5.4.1 Synthèse du motif 1,3- <i>syn</i> .....	95
5.4.2 Synthèse du motif 1,3- <i>anti</i> .....	97
5.4.3 Réduction stéréosélective et synthèse du lactol .....	99
5.4.4 Réduction de la β-hydroxyénone déprotégée.....	101
5.4.5 Réduction sélective pour l'isomère 1,3- <i>syn</i> .....	102
5.5 Glycosylation .....	103
5.5.1 Synthèse de l'analogue de nucléoside 1',2'- <i>trans</i> .....	103
5.5.2 Synthèse du motif 1,2- <i>cis</i> .....	105
5.6 Conclusion .....	108
Conclusion Générale .....	109
Partie expérimentale.....	110
Bibliographie.....	112
Annexe 1 : Partie expérimentale et caractérisation.....	i



## Liste des schémas

Schéma 1 : Dégradation de Gemcitabine par la CDA .....	24
Schéma 2 : Méthode de glycosylation de Vorbrüggen .....	27
Schéma 3 : Approche acyclique vers AZT .....	28
Schéma 4 : Approche acyclique développée par notre groupe .....	28
Schéma 5 : Synthèse du motif 1',2'- <i>cis</i> .....	29
Schéma 6 : Déplacement de bromure dans la synthèse du motif 1',2'- <i>cis</i> .....	30
Schéma 7 : Synthèse de la Gemcitabine .....	31
Schéma 8 : Synthèse de Sofosbuvir .....	32
Schéma 9 : Intermédiaire proposé pour la nouvelle voie de synthèse .....	38
Schéma 10 : Approche initiale pour la synthèse du lactol <b>2.11</b> .....	38
Schéma 11 : Pyranose et furanose isolés suite au clivage de l'acétal <b>2.10</b> .....	39
Schéma 12 : Approche différenciée de seconde génération .....	40
Schéma 13 : Synthèse du lactol <b>2.19</b> .....	41
Schéma 14 : Produits de glycosylation obtenus dans les conditions de Mitsunobu .....	42
Schéma 15 : Synthèse de la prodrogue phosphoramidate en C3', LCB-2137 .....	43
Schéma 16 : Synthèse de la prodrogue phosphoramidate en C5' (LCB-2142) .....	44
Schéma 17 : Réactivité des halogénures anomériques <b>2.29</b> et <b>2.30</b> .....	45
Schéma 18 : Librairie ciblée d'analogues de nucléosides possédant un centre quaternaire .....	46
Schéma 19 : Comparaison des approches aux ANs portant un fluor en position C2' .....	48
Schéma 20 : Fonctionnalisation de PSI-6202 pour générer Sofosbuvir .....	49
Schéma 21 : Préparation améliorée de <b>2.38</b> (LCB-2187) .....	49
Schéma 22 : Utilisation de la chimie radicalaire pour préparer le lactol <b>2.04</b> .....	51
Schéma 23 : a) Addition radicalaire rapportée par Stephenson, b) Proposition de transfert de vinyle et d'allyle intramoléculaire .....	55
Schéma 24 : Conditions optimales pour le transfert intramoléculaire d'allyle .....	60
Schéma 25 : Rôle de l'eau dans le transfert intramoléculaire de vinyle .....	60
Schéma 26 : Structure de l'intermédiaire cyclique à 7 membres formé lors du transfert intramoléculaire d'allyle .....	64
Schéma 27 : Valorisation de l'intermédiaire cyclique pour la génération de complexité .....	64

Schéma 28 : États de transitions menant aux produits de transfert 2,3- <i>syn</i> et 2,3- <i>anti</i> (E (kcal/mol) dans le toluène à 0 °C entre parenthèse) .....	67
Schéma 29 : Chemin réactionnel 5- <i>exo-trig</i> et 6- <i>endo-trig</i> . (E(kcal/mol) dans le toluène à 0 °C entre parenthèse) .....	68
Schéma 30 : États de transitions menant aux produits de transfert 2,3- <i>syn</i> et 2,3- <i>anti</i> (E(kcal/mol) dans le toluène à 0 °C entre parenthèse).....	72
Schéma 31 : Chemin réactionnel 7- <i>endo-trig</i> et 6- <i>exo-trig</i> (E(kcal/mol) dans le toluène à 0 °C entre parenthèse) .....	73
Schéma 32 : Précédentes préparation d'ANs possédant un hydroxyle et un centre quaternaire en positions C2' et C3' .....	75
Schéma 33 : Synthèse de furanose portant un centre quaternaire.....	76
Schéma 34 : Réactions d'oxydation tentées pour générer l' $\alpha$ -hydroxylation d'aldéhydes.....	77
Schéma 35 : Formation stéréodivergente de cyanhydrine .....	78
Schéma 36 : Conversion des cyanhydrines en analogue de nucléoside.....	79
Schéma 37 : Préparation du benzoate <b>4.22</b> .....	80
Schéma 38 : Effet de l'ajout d'un benzoate sur la sélectivité de formation de la cyanhydrine	80
Schéma 39 : Conversion de la cyanhydrine en dithioacétal <b>4.28</b> .....	81
Schéma 40 : Tentatives de protection de la cyanhydrine en éther benzylique .....	81
Schéma 41 : Tentatives pour convertir l'aldéhyde <b>4.26</b> en lactol <b>4.29</b> .....	81
Schéma 42 : Cyclisation O4'→C1 des thioaminals <b>4.32</b> et <b>4.33</b> .....	83
Schéma 43 : Déprotection et cyclisation pour générer l'AN protégé .....	84
Schéma 44 : Synthèse de nouveaux analogues de nucléosides de type <i>xylo</i> portant un centre quaternaire en C3' et un oxygène en C2' .....	85
Schéma 45 : a) Proposition de cyclisation activée par la catalyse photorédox et b) précédent de la littérature .....	86
Schéma 46 : Cyclisation O4→C1 du substrat X dans les conditions optimisées .....	88
Schéma 47 : Mécanisme proposé pour la cyclisation O4'→C1' promue par la catalyse photorédox .....	89
Schéma 48 : Glycosylation stéréodivergente .....	90
Schéma 49 : Analyse rétrosynthétique proposée .....	91
Schéma 50 : Mécanisme de l'oxydation allylique utilisant le dioxyde de sélénium .....	92

Schéma 51 : Oxydation allylique proposée (1) et précédent de la littérature <sup>105</sup> (2) .....	93
Schéma 52 : Réduction stéréodivergente de l'énone proposée.....	95
Schéma 53 : Synthèse de diol 1,3- <i>syn</i> par réduction intramoléculaire de $\beta$ -hydroxycétone ....	96
Schéma 54 : Utilisation du catécholborane pour la synthèse de diols <i>syn</i> .....	96
Schéma 55 : Réduction stéréosélective en route vers (-)-Acutiphycin .....	97
Schéma 56 : Stratégie pour accéder au diol <i>anti</i> par réduction d'une $\beta$ -hydroxycétone .....	97
Schéma 57 : Réduction <i>anti</i> -sélective utilisant le $\text{Me}_4\text{NBH}(\text{OAc})_3$ .....	98
Schéma 58 : Réduction stéréosélective en route vers (-)-Acutiphycin .....	98
Schéma 59 : Réduction de Tishchenko de $\beta$ -hydroxycétones .....	99
Schéma 60 : Réduction de Luche de la $\beta$ -hydroxycétone protégée .....	99
Schéma 61 : Preuve de structure de l'alcool allylique par dérivatisation de l'alcool <b>5.20</b> .....	100
Schéma 62 : Réduction de Luche de l'énone.....	101
Schéma 63 : Préparation du lactol <b>5.02</b> .....	102
Schéma 64 : Résultat préliminaires pour la réduction <i>syn</i> sélective .....	102
Schéma 65 : Préparation du tétrabenzate <b>5.28</b> .....	103
Schéma 66 : Procédure <i>one-pot</i> de glycosylation/déprotection.....	105
Schéma 67 : Conditions de glycosylation pour la préparation de l'AN 1',2'- <i>cis</i> .....	106
Schéma 68 : Conditions de glycosylation et déprotection pour la préparation de <b>5.38</b> .....	107
Schéma 69 : Conversion du lactol 5.02 en analogue 1',2'- <i>cis</i> <b>5.37</b> .....	108

## Liste des figures

Figure 1 : Nucléotides composant l'ADN et l'ARN.....	20
Figure 2 : Analogues de nucléoside approuvés par la FDA.....	21
Figure 3 : Mécanisme général d'action des analogues de nucléosides (adapté de Galmarini et <i>al.</i> <sup>8</sup> ).....	22
Figure 4 : Nucléosides phosphoramidates intéressants.....	26
Figure 5 : Analogues de nucléoside d'intérêt .....	33
Figure 6 : Nouvelle famille d'analogue de nucléoside .....	35
Figure 7 : Rigidité conformationnelle des ANs portant un centre quaternaire en C3'. .....	36
Figure 8 : Structure de deux catalyseurs communément utilisés en catalyse photorédox .....	52
Figure 9 : Orbitales moléculaires simplifiées du Ru(bpy) <sub>3</sub> <sup>2+</sup> (adapté de <sup>60a</sup> ) .....	53
Figure 10 : Cycle de désactivation oxydante et reductrice du Ru(bpy) <sub>3</sub> <sup>2+</sup> (adapté de <sup>60a</sup> ) .....	54
Figure 11 : Structure de l'époxyde <b>3.11</b> .....	57
Figure 12 : Montage construit pour la catalyse photorédox en débit continu.....	62
Figure 13 : Mécanisme proposé pour le transfert de vinyle intramoléculaire initié par la catalyse photorédox .....	63
Figure 14 : Radical <b>3.20</b> dans sa conformation de plus basse énergie minimisant A <sup>1,3</sup> .....	66
Figure 15 : Comparaison de l'angle d'attaque pour la cyclisation (A et B) et l'équivalent bimoléculaire (C et D) .....	70
Figure 16 : Synthèse d'ANs portant un oxygène en position C2' .....	75
Figure 17 : États de transition proposés pour rationaliser la formation de <b>4.13</b> et <b>4.14</b> .....	78

## Liste des tableaux

Tableau 1 : Optimisation initiale du transfert de vinyle .....	57
Tableau 2 : Optimisation du transfert de vinyle utilisant Ir(dtbbpy)(bpy) <sub>2</sub> PF <sub>6</sub> comme catalyseur .....	59
Tableau 3 : Optimisation de la cyclisation O4'→C1 par catalyse photorédox.....	87
Tableau 4 : Optimisation de l'oxydation allylique .....	94
Tableau 5 : Optimisation de la glycosylation pour générer l'AN 1',2'- <i>trans</i> .....	104
Tableau 6 : Activation de substrat <b>5.30</b> en présence de Me <sub>2</sub> BBr ou de Cy <sub>2</sub> BI.....	106

## Liste des abréviations

Å	Angstrom
A <sup>1,3</sup>	Tension allylique en 1,3
Ac	Acétyle
ADN	Acide déoxyribonucléique
AL	Acide de Lewis
AN	Analogue de nucléoside
ANMP	Analogue de nucléoside monophosphate
ANDP	Analogue de nucléoside diphosphate
ANTP	Analogue de nucléoside triphosphate
app	Apparent
aq.	Aqueux
ARN	Acide Ribonucléique
ATP	Adénosine triphosphate
Bn	Benzyle
Boc	<i>tert</i> -butoxycarbonyle
bpy	2,2'-bipyridine
Bu	Butyle
Bz	Benzoate
<i>c</i>	Concentration en g/100 mL
°C	Degrés celcius
calc.	Calculé
Cbz	Benzyloxycarbonyle
CbzCl	Chloroformiate de benzyle
CCM	Chromatographie sur couche mince
CDA	Cytidine déaminase
conc.	Concentration
COSY	<i>Correlation Spectroscopy</i>
CSA	Acide Camphorsulfonique
CYP450	Cytochrome P450

Cyt	Cytosine
D	Molécule possédant la configuration D
d	doublet
DABCO	1,4-diazabicyclo[2,2,2]octane
DCE	Dichloroéthane
dCK	Déoxycytidine kinase
DCM	Dichlorométhane
dd	doublet de doublet
ddd	doublet de doublet de doublet
DEL	Diode électroluminescente
DEAD	Diéthylazodicarboxylate
DFT	<i>Density Functionnal Theory</i>
DIBAL-H	Hydruure de diisobutylaluminium
DIPA	Diisopropylamine
DIPEA	N,N-Diisopropyléthylamine
DMAP	4-diméthylaminopyridine
DMF	Diméthylformamide
DMP	Periodinane de Dess-Martin
2,2-DMP	2,2-diméthoxypropane
DMSO	Diméthylsulfoxyde
dNTP	Déoxyribonucléoside triphosphate
dt	doublet de triplet
dtbbpy	4,4'-di- <i>tert</i> -butyl-2,2'-bipyridine
E	Énergie
<i>ent</i> -	Énantiomère
eq.	Équivalents
ESI	<i>Electrospray Ionization</i>
Et	Éthyle
ET	État de transition
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>

g	Gramme
G	Énergie libre de Gibbs
h	Heure
HCMV	Cytomégalovirus humain
hCNT	<i>human Concentrative Nucleoside Transporters</i>
HCV	Virus de l'hépatite C
hENT	<i>human Equilibrative Nucleoside Transporters</i>
HFIP	1,1,1,3,3,3-hexafluoro- <i>iso</i> -propanol
HMDS	Bis(triméthylsilyle)amine
HRMS	Spectrométrie de masse haute résolution
Hz	Hertz
ImH	Imidazole
<i>i</i> -Pr	<i>iso</i> -Propyle
IR	Infrarouge
ISC	Croisement intersystème
<i>J</i>	Constante de couplage
L	Molécule possédant la configuration L
LDA	Diisopropylamidure de lithium
LNA	<i>Locked Nucleoside Analogiue</i>
m	multiplet
M	Molaire
Me	Méthyle
mg	milligramme
MHz	Mégahertz
min	Minute
mL	millilitre
MLCT	<i>Metal to Ligand Charge Transfer</i>
mmol	millimole
Ms	Méthane sulfonyle



MW	Masse Moléculaire
NFSI	N-fluorobenzenesulfonimide
nm	nanomètre
NMO	Oxyde de N-méthylmorpholine
NOESY	<i>Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy</i>
NTP	Nucléoside triphosphate
Oxone	Potassium monoperoxy sulfate
PCM	<i>Polarizable Continuum Model</i>
PD	Produit de départ
Ph	Phényle
PMB	<i>para</i> -méthoxybenzyle
ppm	parties par million
PPTS	<i>para</i> -Toluènesulfonate de pyridinium
ppy	2-phénylpyridine
PTFE	Polytétrafluoroéthylène
<i>p</i> -Ts	Acide <i>para</i> -toluène sulfonique
Pyr.	Pyridine
q	quadruplet
R <sub>f</sub>	Rapport frontal d'élution sur CCM
r.d.	Ratio de diastéréoisomères
RMN <sup>1</sup> H	Résonance magnétique nucléaire du proton
RMN <sup>13</sup> C	Résonance magnétique nucléaire du carbone
RNR	RiboNucléotide Réductase
s	singulet
SET	Transfert monoélectronique
SOMO	<i>Singly Occupied Molecular Orbital</i>
t	triplet
T	Température
t.a.	Température ambiante
<i>t</i> -Bu	<i>tert</i> -butyle

TBA	Tétrabutylammonium
TBS	<i>tert</i> -butyldiméthylsilyle
td	triplet de doublet
TEMPO	(2,2,6,6-tétraméthylpypéridin-1-yl)oxy
TES	Triéthylsilyle
Tf	trifluorométhane sulfonyle
TFA	Acide 2,2,2-trifluoroacétique
THF	Tétrahydrofurane
TIPDS	tétraisopropyldisiloxane
Thy	Thymine
TLC	<i>Thin Layer Chromatography</i>
TMS	Triméthylsilyle
μL	microlitre
V	Volt

*To infinity and beyond.*

-Buzz Lightyear

## Remerciements

Tout d'abord je voudrais remercier le Professeur Yvan Guindon de m'avoir donné l'opportunité unique d'effectuer ma maîtrise dans son laboratoire à l'IRCM. Ces années furent très enrichissantes et m'ont donné l'occasion de me développer en tant que chimiste ainsi qu'en tant que personne. Je retiendrai surtout vos blagues et vos anecdotes, ainsi que votre rigueur scientifique. J'ai appris énormément dans l'environnement multidisciplinaire de son laboratoire et je lui en suis très reconnaissant.

J'aimerais aussi remercier le Dr. Michel Prévost, chercheur associé avec qui j'ai eu beaucoup de discussions fort intéressantes et qui a été suffisamment patient pour m'initier à la DFT. Je me souviendrai longtemps de l'hiver qu'on a passé à vélo! J'aimerais aussi remercier Starr, on ne s'est pas côtoyé longtemps, mais les quelques discussions qu'on a pu avoir m'ont grandement aidées dans mon projet. Je te souhaite le meilleur avec ta nouvelle petite famille.

J'aimerais aussi remercier Philippe Mochirian, tu as toujours été là pour me supporter et me pousser à continuellement me dépasser. Je tiens aussi à remercier tous les étudiants passés et présents du laboratoire que j'ai pu côtoyer (Guillaume Tambutet, Louis Leblanc, Amarender, Élodie Hardine, David Clément et François Godin et Laura Gillard).

Un remerciement aussi pour mes deux stagiaires, Scott Foster et Garrett Freure. Vous m'avez grandement aidé à faire avancer différentes parties de mon projet. J'espère que j'ai pu vous transmettre le plus possible de ma passion pour la chimie organique et je vous souhaite la meilleure des chances avec vos plans futurs!

J'aimerais aussi remercier Audrey Belouin, les journées à travailler à côté de toi n'ont jamais été ennuyeuses, merci de m'avoir enduré chanter et danser pendant aussi longtemps. Ton énergie et tes blagues parfois douteuses vont me manquer! Ryan, ta passion incroyable, ton sens de l'humour et toutes ces discussions parfois farfelues autour de cafés vont me manquer énormément. Je te souhaite la meilleure des chances avec la continuité de ton doctorat! Carla, on s'est croisé un peu sur la fin de ma maîtrise, ta soif de savoir et ton éternelle bonne humeur me manque déjà!

Je veux remercier mes amis, sans qui ce parcours difficile qu'est une maîtrise en chimie n'aurait jamais été possible. Merci à tous ces gens de l'IRCM que j'ai appris à au fil de mes trois années de maîtrise, entre autres, Juan-Carlos, Dan, Marine, Roxanne, Cameron, Philippa Stewart ainsi que tous les autres que j'oublie! Les soirées au Pub Quiz ont rendu mes mercredis soir beaucoup plus amusants. Je dois aussi remercier tous mes amis de Sherbrooke (Alex, Francis et Michel), on ne se voyait pas souvent, mais j'en garde de très bons souvenirs.

J'aimerais remercier mon frère, *partner* du tour de l'île qui a toujours été présent pour me changer les idées dans les moments plus difficiles de ma maîtrise. Finalement, je ne peux passer sous silence la contribution incroyable de mes parents qui m'ont offert un support énorme pendant mes études. Vous être les meilleurs et je n'en serais surement pas où j'en suis sans votre appui indéfectible!

# Chapitre 1 Introduction

## 1.1 Les nucléotides et les nucléosides

Les nucléotides sont les composantes principales de l'ADN et de l'ARN. Ils représentent la principale source d'énergie (ATP) et jouent un rôle important dans une multitude de processus tels que la signalisation cellulaire et la régulation d'enzymes. La double hélice d'ADN contenant toute l'information du matériel génétique est constitué de monomères assemblés par des liens phosphodiester. Les nucléotides sont composés d'une nucléobase hétérocyclique azotée, d'un furanose, et d'un groupement triphosphate (Figure 1). Lorsque le phosphate n'est pas présent sur un nucléotide, celui-ci se nomme nucléoside. Les nucléobases de l'ADN sont de type pyrimidine (thymine, cytosine) et purine (guanine, adénine). La structure de l'ARN est très similaire à l'ADN, le ribose est retrouvé à la place du 2'-déoxyribose et l'uracile remplace la thymine. Il est à noter que l'ARN ne se compose que d'un seul brin.<sup>1</sup>

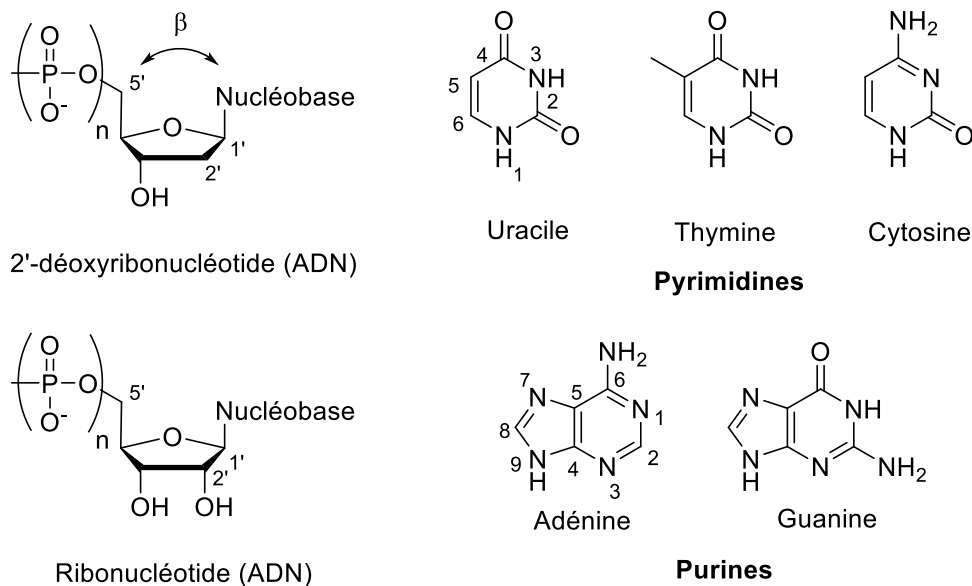


Figure 1 : Nucléotides composant l'ADN et l'ARN.

Afin de faciliter la nomenclature des nucléosides, la nucléobase azotée porte une numérotation simple et le furanose porte une numérotation prime. L'appellation D des nucléosides naturels permet d'identifier la stéréochimie du carbone 4'.<sup>2</sup> De plus, lorsque la nucléobase est sur la même face du furanose que le carbone 5', on dira que le lien glycosidique

est  $\beta$ . À l'opposé, lorsque le carbone 5' et la nucléobase sont sur des faces opposées, la stéréochimie de la position anomérique (1') est  $\alpha$ .

### 1.1.1 Les analogues de nucléosides

L'importance biologique des nucléosides explique que l'on ait pu, en se basant sur leur structure chimique, développer des analogues pour le traitement de maladies comme le cancer et les virus.<sup>3</sup> L'intérêt pour ces molécules a stimulé la recherche sur la synthèse d'ANs et l'étude de leur mécanisme d'action. Depuis les années 60, la FDA a approuvé près de quarante analogues de nucléoside pour le traitement du cancer et de virus, et près de la moitié des traitements antiviraux existants sont basés sur des analogues de nucléosides.<sup>4</sup> Ces molécules sont généralement conçues pour être impliquées dans les mêmes chemins métaboliques que les nucléosides naturels. Ils possèdent des modifications structurales diverses au niveau du furanose, dont l'incorporation d'atome(s) de fluor. Un exemple intéressant est le Sofosbuvir qui inclut une prodrogue phosphoramidate à la position 5' qui améliore grandement la stabilité et l'activité du composé (Figure 2).

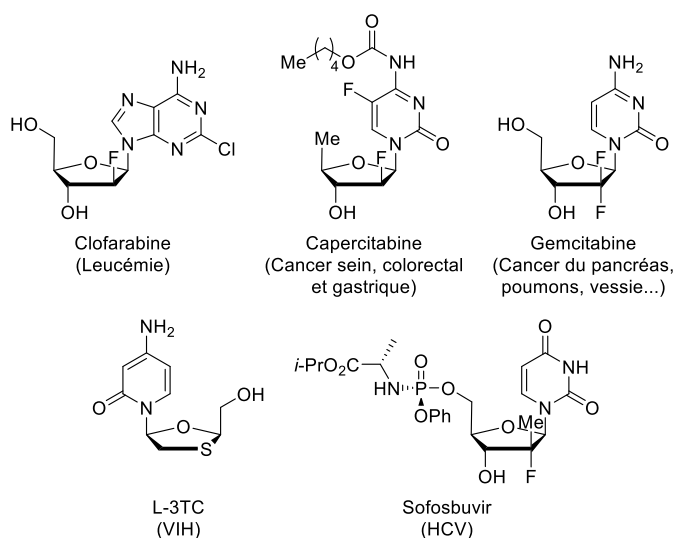


Figure 2 : Analogues de nucléoside approuvés par la FDA

#### 1.1.1.2 Mécanisme d'action des ANs

Afin de pouvoir exercer son activités biologiques, l'AN doit d'abord entrer dans la cellule, par transport actif ou par transport passif. Les ANs étant généralement des molécules

très polaires, la contribution du transport passif directement au travers de la membrane est très limitée. L'entrée des AN dans la cellule se fait donc majoritairement par transport actif, médié par les transporteurs de nucléosides, soit les hENT et les hCNT.<sup>5</sup> Les hENT (*human Equilibrative Nucleoside Transporters*) transportent les ANs en fonction des concentrations intra et extracellulaires,<sup>6</sup> ce sont essentiellement des canaux dans la membrane permettant le transport passif. Les hCNT (*human Concentrative Nucleoside Transporters*) utilisent l'ATP pour permettent l'entrée des AN dans la cellule, indépendamment des différences de concentration entre l'extérieur et l'intérieur de la cellule.

Une fois dans la cellule, les ANs doivent être convertis en nucléoside triphosphate pour être actifs. La première des trois phosphorylations, médiée pas la kinase déoxycytidine (dCK), est l'étape limitante du processus.<sup>7</sup> Les phosphorylations subséquentes médiées par deux autres kinases permettent d'accéder à l'AN diphosphate (ANDP) et triphosphate (ANTP), ces derniers étant les métabolites actifs (Figure 3).

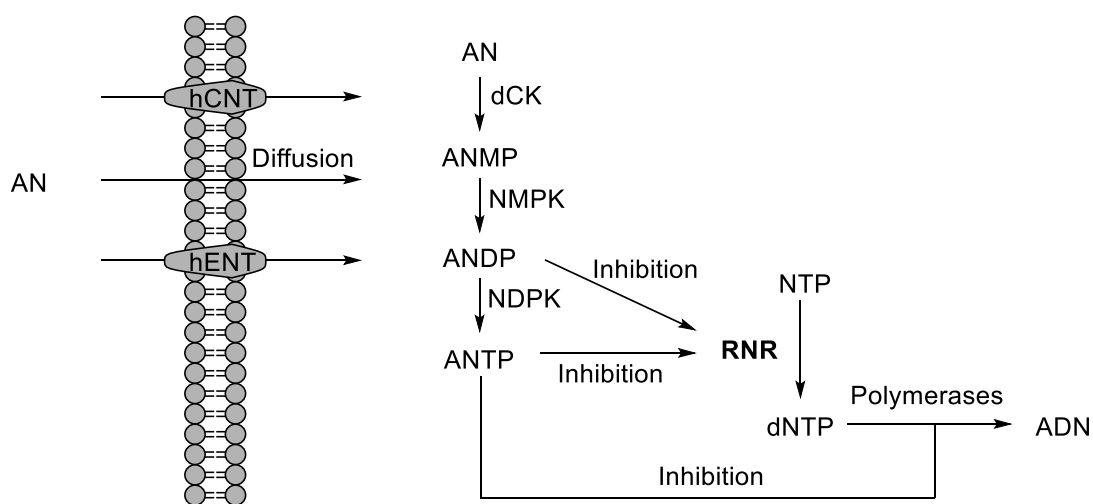


Figure 3 : Mécanisme général d'action des analogues de nucléosides (adapté de Galmarini et al.<sup>8</sup>)

Les ANTP peuvent exercer leur activité biologique en étant reconnus par les polymérase et intégrés dans un brin d'ADN lors de la réplique.<sup>9</sup> Une autre cible très importante des ANDP et des ANTP est la ribonucléotide réductase (RNR), une enzyme très importante puisqu'elle est la seule permettant la synthèse des 2'-déoxynucléotides (dNTP). L'inhibition de cette enzyme procure beaucoup moins de dNTP aux polymérase et augmente



le ratio d'AN par rapport aux dNTP naturels. L'augmentation de ce ratio favorise l'inclusion du métabolite actif de l'AN dans l'ADN menant au déclenchement de l'apoptose (Figure 3).<sup>10</sup>

Dans les cas des virus, le mécanisme d'action est similaire, mais les enzymes impliquées sont différentes. Les analogues de nucléosides agissent souvent comme inhibiteur de la transcriptase inverse ou comme inhibiteurs de protéases.<sup>11</sup> La transcriptase inverse est l'enzyme qui permet au virus de répliquer son ADN, son inhibition empêche donc le virus de se répliquer. De façon similaire au cancer, les ANs peuvent s'incorporer lors de la transcription inverse pour l'inhiber. Dans le cas des protéases, celles-ci sont nombreuses et sont impliquées dans la production de particules virales infectieuses. L'inhibition des protéases prévient l'assemblage de protéines virale, nécessaires pour l'obtention d'un virus infectieux.<sup>12</sup>

### **1.1.1.3 Mécanismes de dégradation des analogues de nucléosides**

Plusieurs mécanismes de dégradation des ANs ont été élucidés au fil des ans. Ceux-ci sont bien illustrés par le cas de la Gemcitabine (Figure 2). Cet analogue de nucléoside dérivé de la cytidine est présentement le traitement de première ligne utilisé contre le cancer du pancréas.<sup>13</sup> Suite à la phosphorylation, la Gemcitabine triphosphate s'incorpore dans un brin d'ADN en réplication et un seul autre déoxyribonucléotide est incorporé par la suite.<sup>14</sup> Toute élongation subséquente est impossible et les mécanismes d'apoptose de la cellule sont enclenchés.<sup>15</sup> La Gemcitabine agit aussi au niveau de la RNR ce qui diminue la quantité de dNTP disponible dans la cellule. En plus de ces mécanismes, la Gemcitabine agit aussi au niveau de l'induction de l'apoptose en activant p38 MAPK.<sup>16</sup> La Gemcitabine possède toutefois une biodisponibilité orale très faible dû à de multiples problèmes de dégradation.

La Gemcitabine étant un AN dérivé de la cytidine, celle-ci peut être dégradé par la cytidine déaminase (CDA) qui converti la cytosine en uracile. La CDA est présente aussi bien à l'extérieur qu'à l'intérieur de la cellule, ce qui permet de dégrader la Gemcitabine avant même l'entrée dans la cellule. Ce produit de dégradation **1.01** est environ 700 fois moins actif que la Gemcitabine et est en partie responsable de la faible efficacité de la Gemcitabine (Schéma 1).<sup>17</sup>

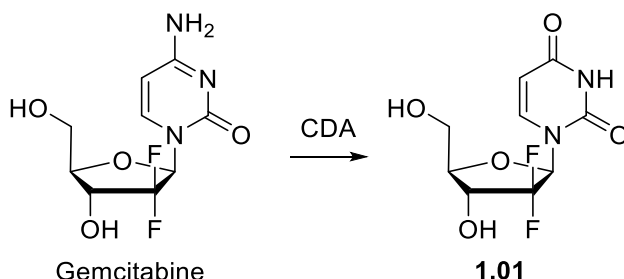


Schéma 1 : Dégradation de Gemcitabine par la CDA

La sous-expression des transporteurs de nucléosides dans les cellules cancéreuses rend l'entrée de la Gemcitabine dans la cellule difficile.<sup>18</sup> Il a aussi été démontré que la dCK est souvent sous-exprimée dans les cellules cancéreuses du pancréas, ce qui limite la conversion de la Gemcitabine en son métabolite actif, le triphosphate.<sup>18</sup> Finalement, la RNR est responsable de la dégradation de la Gemcitabine. Cette dégradation est initiée par l'abstraction de l'hydrogène en position 3' pour générer un radical. Dans le cas de Gemcitabine, ce radical forme un lien covalent avec le site actif de la RNR ce qui cause la désactivation complète de l'enzyme.<sup>19</sup>

Les multiples mécanismes de dégradation décrits précédemment font que le temps de demi-vie de la Gemcitabine est d'environ 10 minutes dans le plasma. Des doses élevées doivent donc être administrées ce qui conduit à différents problèmes d'effets secondaires et de toxicité. Afin d'améliorer le profil biologique de la Gemcitabine et des ANs en général, de multiples stratégies ont été développées pour contourner les mécanismes de dégradation caractérisés.

## 1.1.2 Stratégies pour améliorer la stabilité et la biodisponibilité des ANs

### 1.1.2.1 Incorporation d'atomes de fluor

L'incorporation d'atomes de fluor dans une drogue est une stratégie éprouvée pour modifier les propriétés des analogues de nucléosides (*e.g.* Sofosbuvir, Gemcitabine). Cela permet d'augmenter la stabilité et le caractère lipophile des ANs. L'introduction d'un atome de fluor se fait généralement par la substitution d'un atome d'hydrogène, puisqu'ils sont de taille similaire (1.35Å pour F et 1.1Å pour H). La force de la liaison C-F (486 kJ/mol) est toutefois significativement plus élevée que la force de la liaison C-H (411 kJ/mol), ce qui donne une stabilité accrue en milieu biologique.<sup>20</sup> Des atomes d'oxygènes peuvent aussi être remplacés par

un fluor, ces deux atomes ayant des électronégativités similaires et le fluor peut agir comme accepteur de pont H. L'incorporation d'atomes de fluor en position C2' d'analogues de nucléosides améliore la stabilité du lien glycosidique en milieu acide puisqu'il défavorise la formation d'un oxocarbénium en C1'.<sup>21</sup> L'intégration d'atomes de fluor à des positions stratégiques permet aussi d'apporter une protection contre l'oxydation par les cytochromes P450 (CYP450) qui peuvent convertir les groupements aromatiques en phénols ou en quinones.<sup>22</sup> Un fluor permet d'empêcher cette oxydation non désirée conduisant à la métabolisation du médicament.<sup>23</sup>

### 1.1.2.2 Utilisation de prodrogues

Une seconde stratégie permettant d'améliorer le profil biologique des analogues de nucléoside est l'utilisation de prodrogues. Celles-ci sont essentiellement une forme masquée du médicament qui peut être libérée une fois le site d'action atteint. Un exemple intéressant est le cas de la Capercitabine (Figure 2). Cet analogue dérivé de la cytidine incorpore un atome de fluor en plus d'être acylé au niveau de la nucléobase. Le groupement acyle est très lipophile et permet le transport passif au travers de la membrane cellulaire en plus de protéger contre l'action de la CDA. Une fois dans la cellule, le groupement acyle est clivé pour libérer le métabolite qui peut ensuite être phosphorylé. Cette stratégie permet de contrer certains mécanismes de résistance, mais ne permet pas de contourner l'étape limitante qu'est la phosphorylation initiale.

Au début des années 90, le groupe de McGuigan a développé la technologie ProTide (Prodrogue+NucléoTide).<sup>24</sup> Cette stratégie consiste en l'incorporation d'un groupement phosphoramidate en position 5' d'analogues de nucléoside. Ils ont montré que l'incorporation de ce groupement permet le transport passif dans la cellule. Des enzymes permettent la conversion du phosphoramidate en phosphate ce qui permet de contourner la première phosphorylation limitante par la dCK.<sup>25</sup> L'utilité de cette technologie est illustrée par le Sofosbuvir, une prodrogue approuvée par la FDA en 2013 pour le traitement du HCV.<sup>26</sup> Le précurseur de Sofosbuvir, PSI-6206 est complètement inactif contre le HCV. D'autres prodrogues tels que l'Acelarin (Phase III, cancer du pancréas)<sup>27</sup> et le tenofovir alafenamide (VIH, approuvé en 2016)<sup>28</sup> ont aussi été développées. Dans le cas de l'Acelarin, le

phosphoramidate permet aussi de protéger la nucléobase contre l'action de la CDA, probablement parce que le phosphoramidate n'est plus un substrat de cette enzyme.

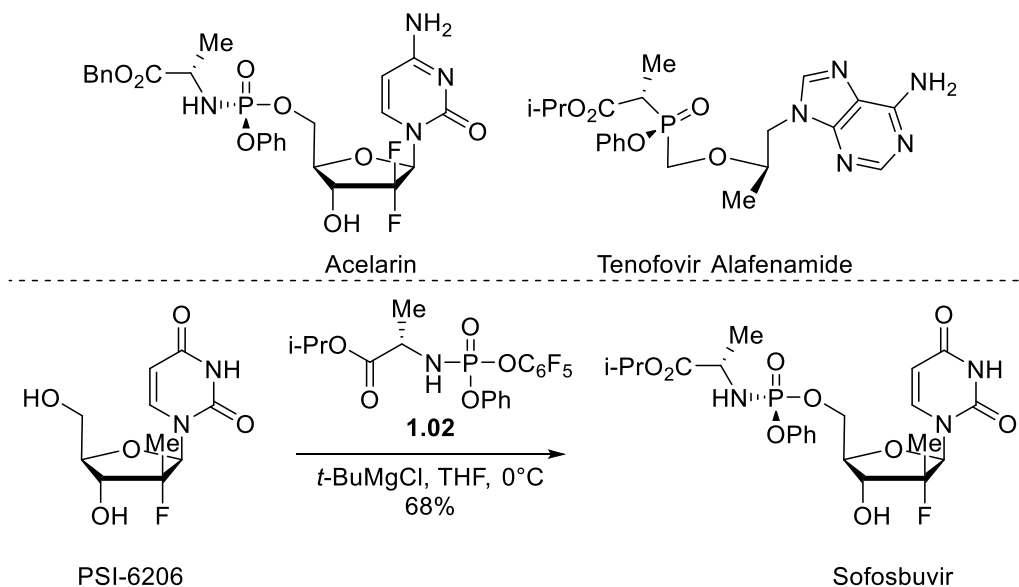


Figure 4 : Nucléosides phosphoramidates intéressants

Le réactif ProTide **1.02** utilisé dans la synthèse de nucléosides phosphoramidates est facile à préparer (voir chapitre 2, Schéma 15) et à utiliser, et des méthodes pour l'incorporation de phosphoramidates sélective en position C5' ont été développées.<sup>29</sup>

## 1.2 Synthèse d'analogues de nucléoside

L'importance des analogues de nucléoside a stimulé la recherche pour améliorer et faciliter leur préparation. Deux approches sont principalement employées pour préparer des ANs, soit l'approche divergente et l'approche convergente.<sup>30</sup> Les nucléosides naturels sont utilisés comme produits de départ dans l'approche divergente, ce qui a comme avantage que le lien glycosidique est déjà formé. Cependant, cette approche repose sur la disponibilité des nucléosides naturels. L'approche convergente utilise des produits de départ commerciaux beaucoup plus simples. Cette stratégie nécessite la formation stéréosélective du lien glycosidique, ce qui n'est pas toujours une tâche simple. Dans bien des situations, la formation de ce lien présente un défi de taille qui a stimulé le développement de nombreuses méthodes de synthèse nouvelles. Le développement de réactions de glycosylations est, encore aujourd'hui,

un domaine d'innovation important. Les deux méthodes principales utilisées pour construire le lien glycosidique de façon stéréosélective, sont la méthode de Vorbrüggen et le déplacement  $S_N2$  de dérivés halofuranoses.<sup>30</sup>

### 1.2.1 Synthèse du motif 1',2'-*trans*

#### 1.2.1.1 Approche cyclique

La littérature regorge d'exemples de glycosylations où la nucléobase est introduite sur un furanose stratégiquement fonctionnalisé. La stéréochimie 1',2'-*trans* est typiquement obtenue lorsqu'un groupement protecteur permettant l'assistance anchimérique (Bz, Ac) est présent en position C2' (Schéma 2).<sup>31</sup>

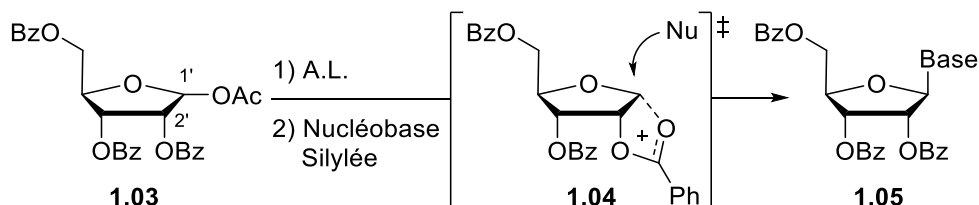


Schéma 2 : Méthode de glycosylation de Vorbrüggen

La présence du benzoate en position C2' permet de stabiliser, après le départ du groupement anomérique, l'oxocarbenium **1.04** sous la forme d'un benzétixonium. L'addition s'effectue préférentiellement sur la face supérieure pour donner le produit 1',2'-*trans* **1.05**. Les nucléobases silylées sont généralement utilisées pour ce type de glycosylations, puisqu'elles présentent une meilleure solubilité et une plus grande nucléophilie.<sup>32</sup>

La limitation majeure de cette méthode est qu'elle nécessite un groupement permettant l'assistance anchimérique en position C2'. Ainsi, lorsqu'un atome de fluor est présent à cette position, la stéréochimie 1',2'-*trans* est difficile à obtenir.

#### 1.2.1.2 Approche acyclique : accès au motif 1',2'-*trans*

Le contrôle stéréochimique de la *N*-glycosylation en passant par un substrat acyclique dans le contexte de la synthèse de nucléosides est très rare. Les premiers exemples de *N*-glycosylation sur des substrats acycliques ne donnant pas de bonnes sélectivités ont été rapportés dans les années 60.<sup>33</sup> Le groupe de Liotta a développé la première méthode acyclique permettant

de générer le lien glycosidique avec une bonne sélectivité à partir de l'acétal **1.06**. La nucléobase additionne sur l'acétal activé en présence d'un acide de Lewis. Le *N,O*-acétal **1.07** est ensuite cyclisé pour donner AZT comme seul stéréoisomère dans un bon rendement (Schéma 3).<sup>34</sup> Il est proposé que l'excellente sélectivité observée pour l'anomère  $\beta$  provient d'un effet gauche stabilisant entre l'azote et l'hydroxyle endocyclique.

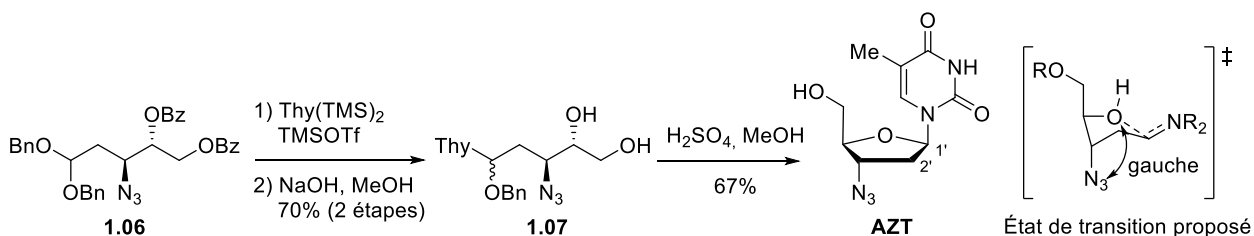


Schéma 3 : Approche acyclique vers AZT

Inspirés par cette approche innovante, notre groupe a développé une méthodologie d'addition stéréosélective de nucléobases sur un dithioacétal **1.18** (Schéma 4). Le thioaminal **1.09** ainsi généré peut ensuite être cyclisé en présence d'un activateur pour donner un (D)-furanosides 1',2'-*trans* **1.10** avec d'excellentes sélectivités. Cette cyclisation O4'→C1' permet un accès simple, rapide et diastéréosélectif à des analogues de nucléosides fluorés 1',2'-*trans* difficilement accessibles autrement.<sup>35</sup> En plus de la cyclisation O4'→C1', une cyclisation S1'→C4' du même intermédiaire (**1.09**) a aussi été développée pour donner à des thioanalogues de nucléosides 1',2'-*cis* de série L (**1.11**). Ces derniers sont peu connus puisqu'ils sont difficiles d'accès, mais différentes études montrent qu'ils pourraient avoir un potentiel thérapeutique intéressant.<sup>36</sup>

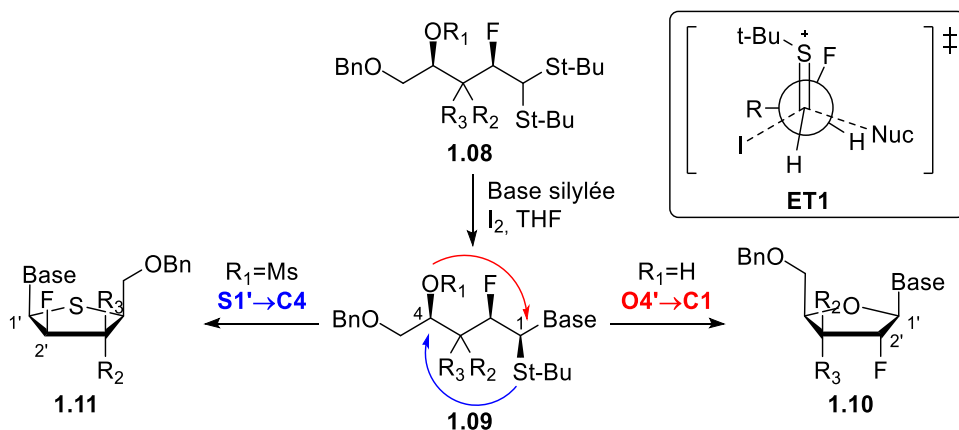


Schéma 4 : Approche acyclique développée par notre groupe

Le mécanisme de cette réaction a été étudié en détail par DFT afin de mieux comprendre l'origine de l'excellente sélectivité observée.<sup>37</sup> Il a été trouvé que suite à l'activation du dithioacétal par l'iode, la nucléobase silylée additionne sur un intermédiaire thiocarbenium stabilisé par un iodure pour donner le produit d'addition 1,2-*syn*. Cette préférence est expliquée par le fait qu'à l'état de transition de plus basse énergie **ET1**, le thiocarbenium est gauche avec le groupement polaire en position C2. Cette conformation éclipsée permet de maximiser les interactions électrostatiques entre le thiocarbenium et le groupement électronégatif en plus de maximiser l'hyperconjugaison des liens C-H et C-R. L'addition de la nucléobase se fait sur la face la moins encombrée pour donner le produit d'addition 1,2-*syn* **1.09** (Schéma 4).<sup>37</sup>

### 1.2.2 Glycosylation de substrats cycliques : Synthèse du motif 1',2'-*cis*

La synthèse du motif 1',2'-*cis* représente un défi, puisque l'assistance anchimérique ne peut pas être utilisée et le nucléophile doit additionner sur la face la plus encombrée du furanose. Le déplacement d'un halogénure anomérique (**1.12**) permet généralement d'obtenir le produit de glycosylation 1',2'-*cis* désiré (**1.13**) (Schéma 5). Les sélectivités obtenues sont expliquées par le déplacement S<sub>N</sub>2 de l'halogénure anomérique 1',2'-*trans* préféré à l'halogénure 1',2'-*cis*.<sup>38</sup>

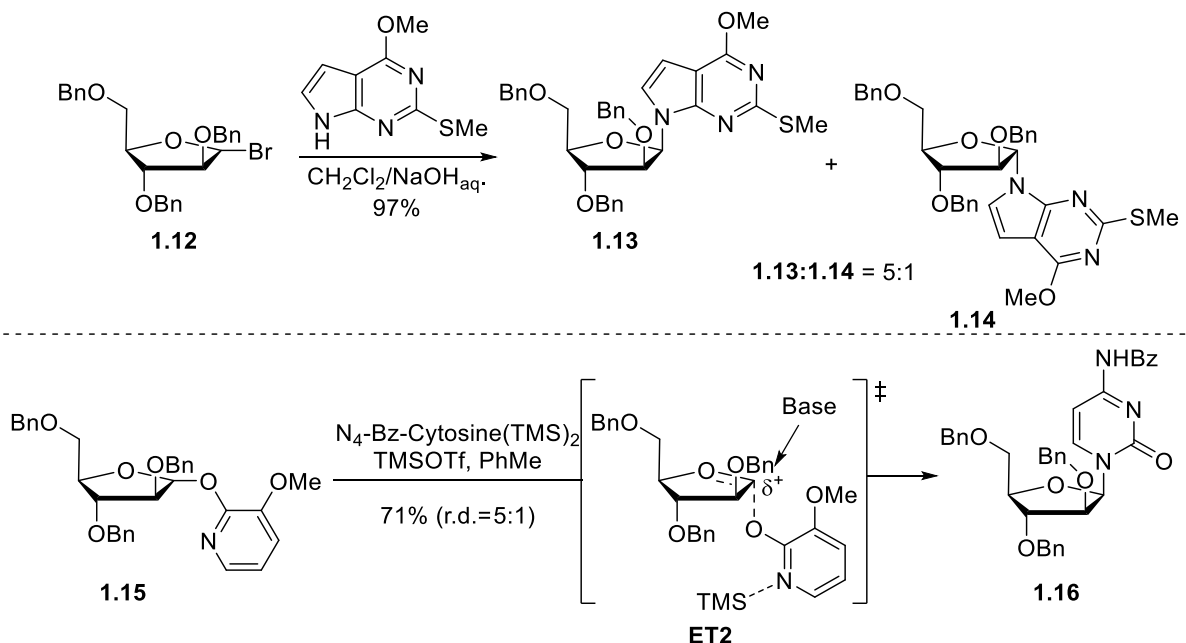


Schéma 5 : Synthèse du motif 1',2'-*cis*

Une autre méthode pour accéder au motif 1',2'-*cis* implique le déplacement d'une paire d'ion générée à partir de substrats tel que **1.15**. Cette méthode, prend donc aussi avantage du groupement présent en position C2' qui encombre la face supérieure du sucre.<sup>39</sup>

Notre laboratoire s'est intéressé à l'aspect mécanistique des déplacements d'halofuranoses par des nucléobases silylées. Suite à l'activation d'un lactol **1.17** en présence de Me<sub>2</sub>BBr, un mélange de bromofuranose **1.19** et **1.21** est généré (Schéma 6). Ce mélange de bromofuranose réagit avec une nucléobase activée pour ne donner que le produit d'addition 1',2'-*cis* (**1.20**) dans un bon rendement, indépendamment du ratio de bromure initial. En utilisant cette méthode, des sucres de chaque série (*ribo*, *arabino*, *xylo* et *lyxo*) ont pu être glycosylés avec d'excellentes sélectivités 1',2'-*cis*. Un équilibre rapide entre le bromure β (**1.21**) et le bromure α (**1.19**) précède la glycosylation. Le déplacement du bromofuranoside α (**1.21**) dans un état de transition de type S<sub>N</sub>2 (**ET3**) procède rapidement pour donner le produit **1.20** avec une excellente sélectivité.<sup>40</sup>

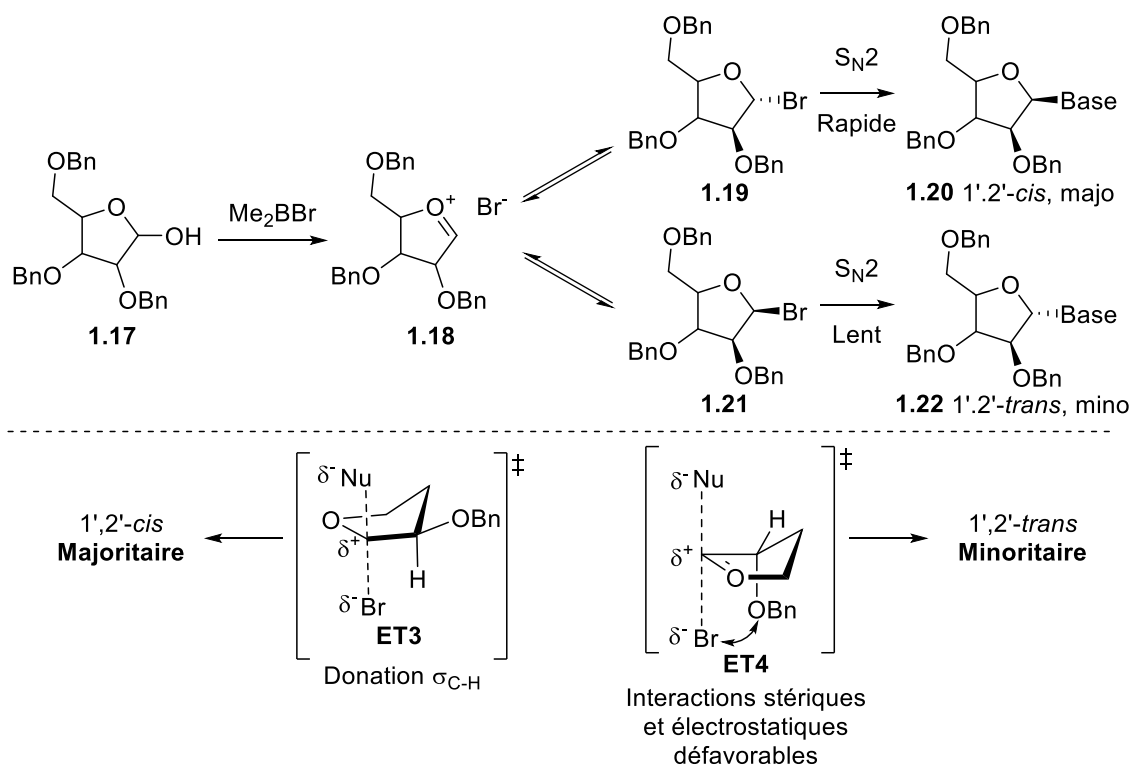


Schéma 6 : Déplacement de bromure dans la synthèse du motif 1',2'-*cis*



Les méthodes de glycosylations présentées permettent généralement d'obtenir des sélectivités de glycosylations acceptables. Cependant, dans tous les cas, la chiralité présente en position C2' est utilisée pour diriger la glycosylation. Un donneur de glycosylation possédant un gem-difluoré en position C2' ne permet donc généralement pas d'obtenir de sélectivité lors de la glycosylation.

Par exemple, l'introduction du gem-difluoro de la Gemcitabine rend cette synthèse difficile à partir de sucres naturels. La synthèse commerciale se fait en 8 étapes à partir du (D)-glycéraldéhyde protégé (Schéma 7). Une réaction de Reformatsky suivie de l'hydrolyse de l'acétonide permet de générer la lactone **1.23**. Les alcools sont protégés et la lactone est réduite pour donner la lactol **1.25**. L'alcool anomérique est converti en groupement partant et une glycosylation suivie d'une déprotection globale donne la Gemcitabine dans un rendement global de 4%.<sup>41</sup>

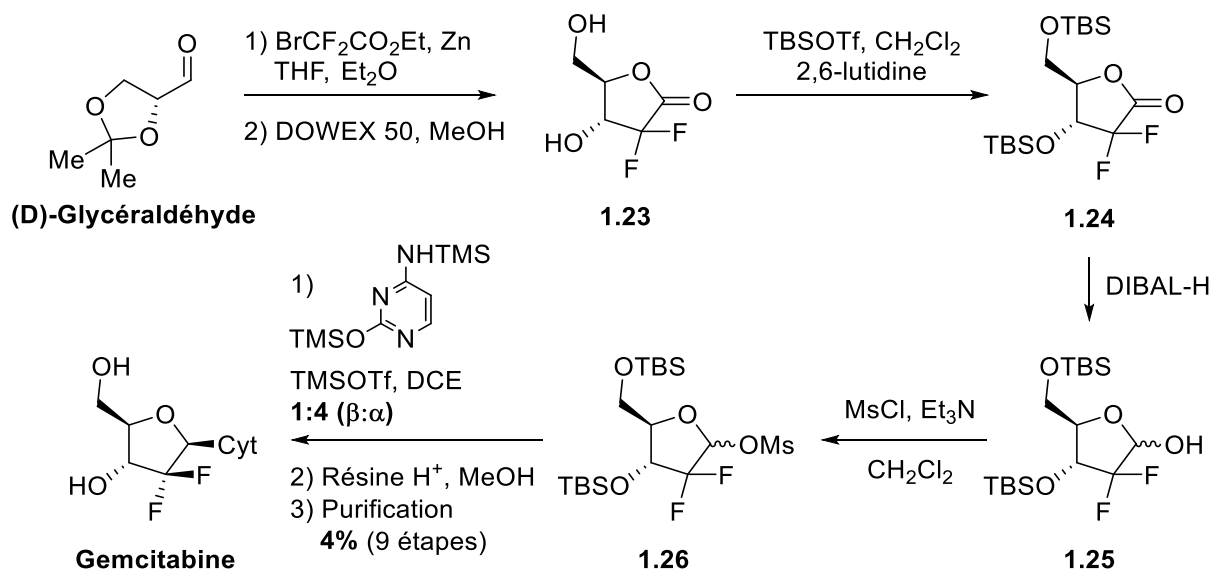


Schéma 7 : Synthèse de la Gemcitabine

L'étape de glycosylation est particulièrement problématique puisque la réaction favorise le produit de glycosylation non-désiré ( $\alpha$ ) dans un ratio de 4:1. Cet exemple représente très bien l'approche convergente et la difficulté associée à la formation sélective du lien glycosidique  $\beta$ . Aucun centre stéréogénique n'est présent en position C2' pour diriger la glycosylation et l'anomère *alpha* est récupéré comme produit majoritaire.

À l’opposé, le Sofosbuvir est préparé par une stratégie divergente à partir de la cytidine, dans laquelle le lien glycosidique est déjà installé (Schéma 8). La synthèse débute avec la protection des positions C3’, C5’ et de la nucléobase de la cytidine. L’oxydation de la position C2’ donne la cétone **1.27** qui est convertie en alcool tertiaire en présence de MeLi. Le disiloxane est ensuite changé pour des benzoates (**1.28**) et l’alcool tertiaire est converti en fluorure tertiaire **1.29**. La déprotection globale suivie de l’introduction du phosphoramidate permet de générer le Sofosbuvir dans un rendement global de 2.1%.<sup>29</sup> L’introduction du fluorure tertiaire par cette voie est le point le plus problématique de cette synthèse. Cette transformation ne donne qu’environ 20% du fluorure tertiaire **1.29** en plus de différents produits secondaires.

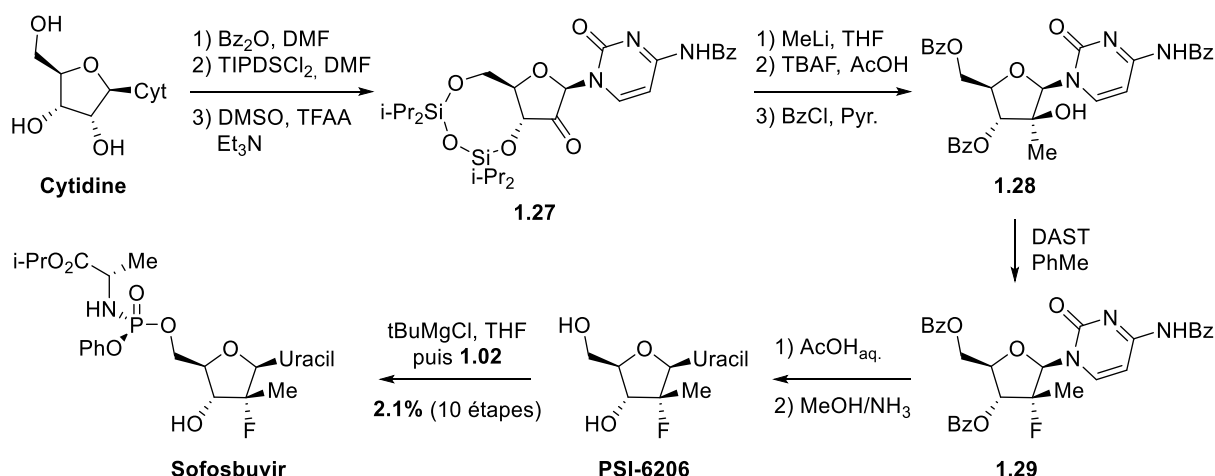


Schéma 8 : Synthèse de Sofosbuvir

Ces deux exemples de synthèse d’analogues de nucléosides approuvés par la FDA montrent les différents défis associés à la synthèse d’analogues de nucléosides portant un furanose modifié.

### 1.3 Objectif de recherche

La préparation du substrat de glycosylation représente toujours un grand défi, surtout lorsque le furanose porte d’importantes modifications. Notre laboratoire a développé une classe d’analogues de nucléosides portant un centre quaternaire en position C3’ et un ou deux fluors en position C2’. La préparation de ces molécules implique un grand effort de synthèse pour accéder au furanose correctement substitué. Ce mémoire présente différentes synthèses de

furanoside appliqués à la synthèse d'analogues de nucléosides portant un centre quaternaire en position C3'. Dans le cadre de mon projet de maitrise, nous nous sommes intéressés à la synthèse d'ANs portant un atome de fluor ou d'oxygène en position C2' de cette classe d'analogue (Figure 5).

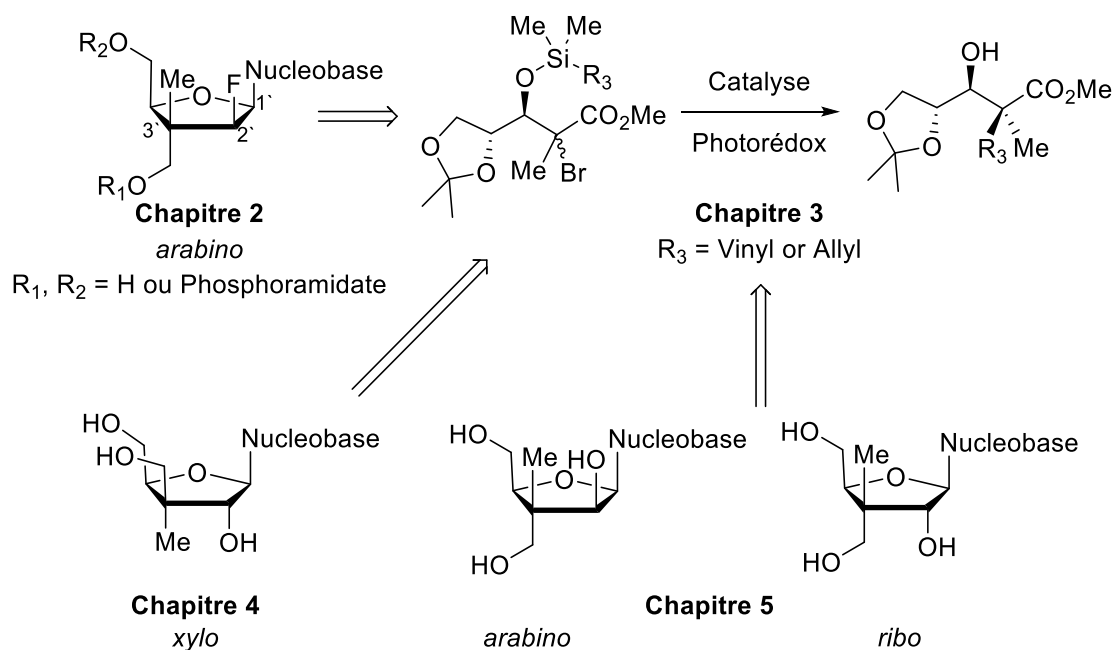


Figure 5 : Analogues de nucléoside d'intérêt

La synthèse d'une librairie ciblée d'analogues de nucléosides fluorés en position C2' est présentée au chapitre 2. Ces analogues possèdent plusieurs alcools primaires, donc la diversification en fin de synthèse est parfois ardue. La voie de synthèse développée, utilisant des groupements protecteurs orthogonaux, permet l'incorporation simple et efficace de phosphoramidates en C3' ou C5' en fin de synthèse. Une seconde voie de synthèse a aussi été optimisée pour l'installation sélective d'une prodrogue en position C5' et 9 analogues de nucléosides ont été préparés et testés contre une série de virus.

Le chapitre 3 présente le développement d'une méthode utilisant la catalyse photorédox pour construire le centre quaternaire carboné présent sur le furanose par transfert de vinyle et d'allyle intramoléculaire. Nous avons fait une étude DFT sur le mécanisme réactionnel qui nous a permis de mieux comprendre l'origine des excellentes sélectivités observées expérimentalement.

Les efforts réalisés pour développer une synthèse d'analogues de nucléosides portant un oxygène en C2' et un centre quaternaire en C3' sont discutés aux chapitres 4 et 5. La première stratégie explorée combinait la chimie radicalaire avec l'approche acyclique pour donner les analogues 1',2'-*trans* (*xylo*). La stéréochimie de l'oxygène en position C2' est installée par la formation stéréosélective d'une cyanhydrine. Bien qu'intéressante, la voie nécessite beaucoup d'étapes et ne permet pas autant de flexibilité qu'attendu. Une nouvelle voie de synthèse a donc été développée pour permettre l'accès facile au motif 1',2'-*cis* (*arabino*) et 1',2'-*trans* (*ribo*). La nouvelle voie de synthèse installe la stéréochimie en position C2' par oxydation allylique pour générer une  $\beta$ -hydroxyénone. Une réduction stéréosélective permettant d'accéder au diol *syn* ou *anti* qui peut ensuite être converti en analogue de nucléoside.

# Chapitre 2 Approche à la Synthèse d'Analogues de Nucléoside Permettant la Diversification de Précurseurs Avancés

## 2.1. Mise en contexte

Notre laboratoire est intéressé par la synthèse d'analogues de nucléosides comme agents anticancer et antiviraux potentiels. En tenant compte des différents mécanismes de résistances associés aux analogues de nucléosides, une nouvelle famille d'ANs comportant un centre quaternaire en position C3' a été mise au point.<sup>42</sup> En plus du centre quaternaire, nous nous sommes intéressés à l'introduction d'un fluor en C2' (section 1.1.2.1) et un groupement phosphoramidate en position C5' (Figure 6). L'ajout d'atomes de fluor permet, entre autres, une protection contre l'hydrolyse acide du lien glycosidique, en plus d'augmenter le caractère lipophile. Le phosphoramidate permet d'éviter la phosphorylation initiale par la dCK en plus d'augmenter davantage le caractère lipophile permettant le transport passif.

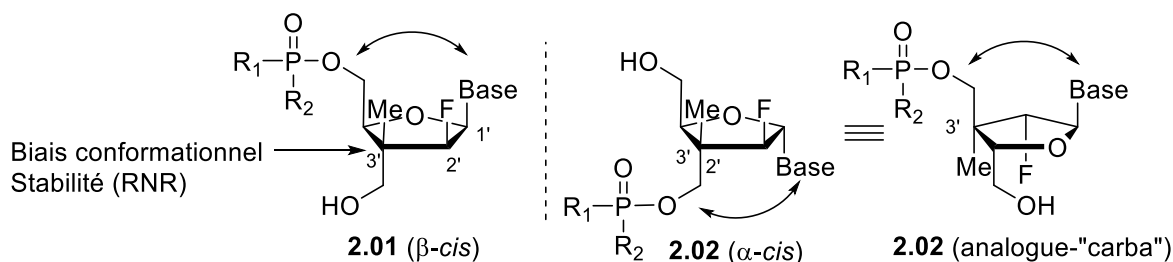


Figure 6 : Nouvelle famille d'analogue de nucléoside

Quant au centre quaternaire, l'hypothèse est qu'il joue plusieurs rôles, le premier étant de protéger l'analogue de nucléoside contre la dégradation par la RNR. Puisque la première étape est l'abstraction de l'hydrogène en position C3', la présence d'un centre quaternaire à cette position permettrait de bloquer cette décomposition. De plus, l'augmentation de l'encombrement stérique favorise un biais conformationnel en augmentant la rigidité de la molécule. L'augmentation de la rigidité pourrait apporter une meilleure reconnaissance cellulaire, en limitant grandement les conformations accessibles.<sup>43</sup> Les nucléosides existent majoritairement dans deux conformations, soit *sud* et *nord* (Figure 7). Pour l'ARN, le ribose a

une préférence pour la conformation *nord*, alors que dans l'ADN, le furanose a une préférence pour la conformation *sud*. L'énergie permettant de passer d'une conformation à l'autre est de l'ordre de 2 kcal/mol.<sup>44</sup> La stratégie la plus commune pour obtenir des nucléosides avec une conformation bloquée (LNA : *locked nucleoside analogue*) est la formation de système bicyclique. Ces systèmes ont permis de montrer que certaines enzymes avaient une préférence pour la conformation *nord* alors que d'autres préféraient la conformation *sud*.<sup>45</sup> L'exploitation de cette stratégie a mené à la découverte de N-MCT, un analogue de nucléoside bloqué dans une conformation *nord* en développement comme agent antiviral contre l'herpès.<sup>46</sup>

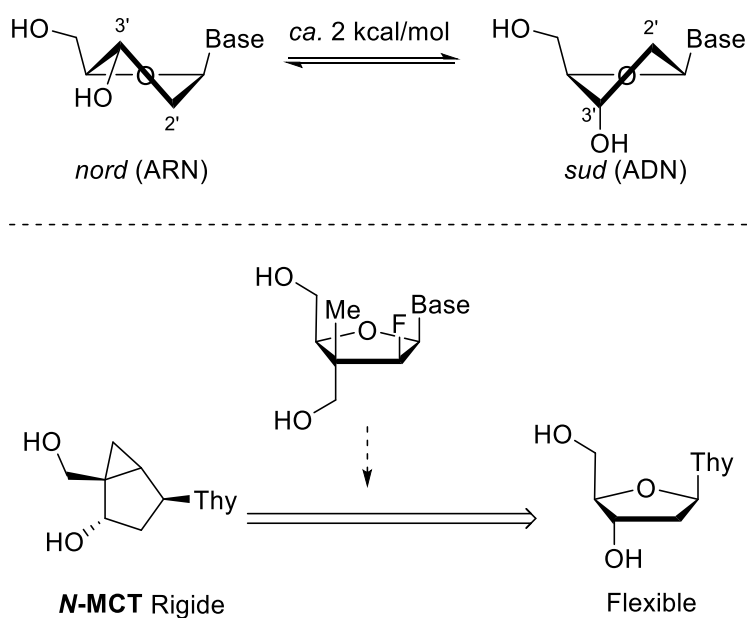


Figure 7 : Rigidité conformationnelle des ANs portant un centre quaternaire en C3'.

Dans notre cas, notre hypothèse est que l'ajout du centre quaternaire carboné confère une flexibilité intermédiaire entre les ANs naturels et les *locked nucleoside analogues* (LNA) (Figure 7). Ainsi, nos analogues pourraient s'adapter à des systèmes où des changements conformationnels sont requis.<sup>47</sup> Nous avons émis l'hypothèse que le centre quaternaire permettrait de favoriser la conformation *sud*, sans toutefois empêcher l'accès au conformère *nord*. L'analyse par diffraction des rayons X de quelques analogues montre une préférence pour la conformation *sud* à l'état solide. En solution, nous pensons que l'encombrement stérique entre le méthyle en C3' et la nucléobase dans la conformation *nord* pourrait défavoriser cette dernière.

Finalement, le centre quaternaire avec une fonction  $\text{-CH}_2\text{OH}$  en position C3' qui pourrait aussi permettre de valoriser l'anomère  $\alpha$ , ce que nous avons appelé nucléoside double-face (Figure 6).<sup>48</sup> Le groupement hydroxyméthyle en position C3' de **2.02** a relation *cis* avec la nucléobase similaire à l'anomère  $\beta$  **2.01**. Cette relation pourrait permettre à l'anomère  $\alpha$  **2.02** d'être reconnu et phosphorylé dans la cellule pour mener à des activités biologiques. Un phosphoramidate pourrait aussi être introduit à la position C3' de **2.02** afin d'améliorer le profil biologique de ce dernier.

La nouvelle famille d'analogues de nucléosides développée par notre laboratoire pourrait permettre d'améliorer grandement la reconnaissance enzymatique ainsi que la stabilité face aux multiples mécanismes de résistances. De plus, le centre quaternaire procure aussi la possibilité d'introduire différentes fonctionnalités pour optimiser l'activité biologique de ces analogues de nucléoside. L'accès synthétique à ces molécules diverses représente toutefois un défi, surtout au niveau de la fonctionnalisation d'intermédiaires en fin de synthèse. Le caractère double-face de notre famille d'analogues de nucléoside nécessite de pouvoir introduire la phosphoramidate en position C3' ou C5' sélectivement en fin de synthèse.

## 2.2 Synthèse des analogues de nucléoside ciblés

La voie de synthèse développée pour notre famille d'analogues repose sur la glycosylation d'un précurseur correctement substitué suivi d'une déprotection globale. Cette méthode, bien que permettant l'accès aux ANs ciblés, ne permet pas la diversification simple en fin de synthèse. En effet, suite à la déprotection, deux alcools primaires sont libérés. Jusqu'à maintenant, les méthodes utilisées pour la diversification permettent de récupérer les produits désirés dans de faibles rendements suite à des purifications souvent difficiles. Comme la diversification d'intermédiaires avancés est une méthode efficace dans le cadre d'études de relation structure/activité (SAR). Il serait intéressant de rendre la diversification de nos analogues plus simple en développant une nouvelle voie de synthèse (Schéma 9).

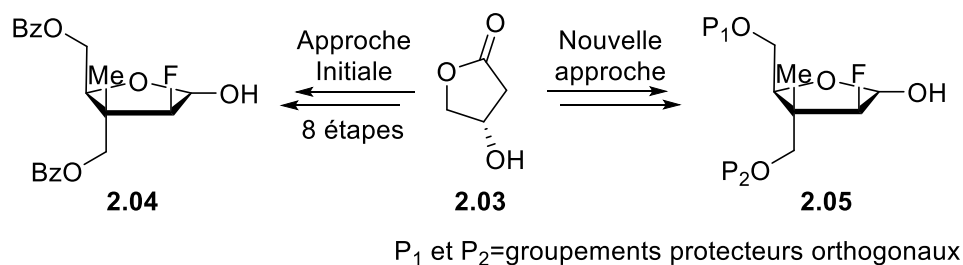


Schéma 9 : Intermédiaire proposé pour la nouvelle voie de synthèse

L'objectif principal était donc de différencier les deux alcools primaires en début de synthèse et de les protéger avec deux groupements protecteurs orthogonaux (P<sub>1</sub> et P<sub>2</sub>).

### 2.2.1 Approche initiale pour la différenciation de la position C3' et C5'

Peu avant mon arrivée dans le laboratoire, Carol-Anne Lefebvre, stagiaire d'été, a initié des travaux pour différencier efficacement les alcools primaires (Schéma 10). Le lactol **2.11** avait été identifié comme étant l'intermédiaire le plus versatile synthétiquement, puisque la position C3' possède un groupement protecteur et la position C5' est libre.

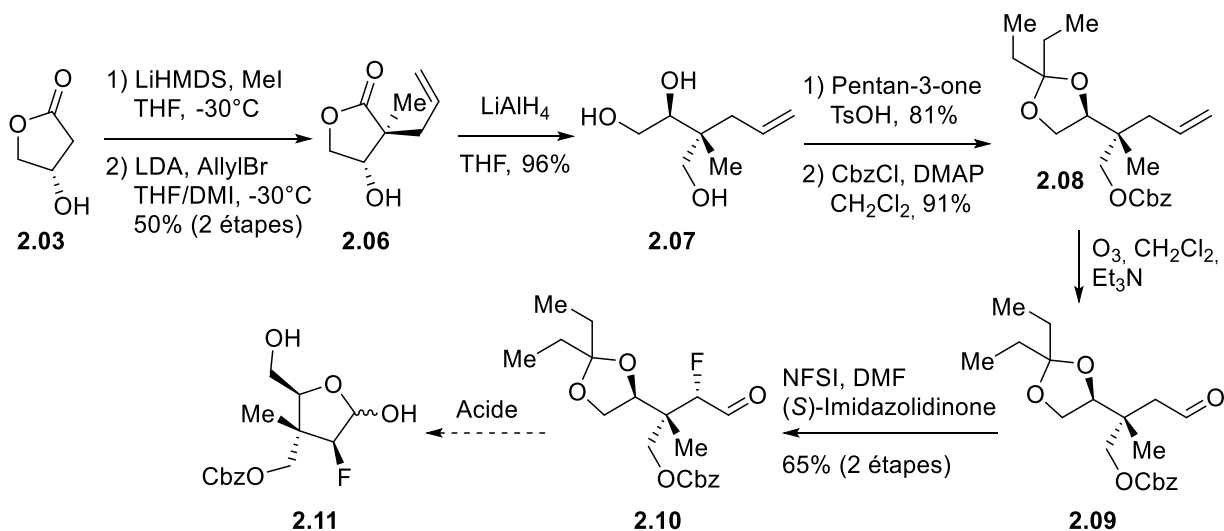


Schéma 10 : Approche initiale pour la synthèse du lactol **2.11**

La synthèse du lactol **2.11** débute avec deux alkylations de Fräter-Seebach<sup>49</sup> subséquentes sur la butyrolactone chirale commercialement disponible (**2.03**) pour donner **2.06** dans un rendement de 50% sur deux étapes. Un traitement en présence de LiAlH<sub>4</sub> donne **2.07** et le diol 1,2 est protégé sous forme d'acétal en présence de pentan-3-one. Suite à la protection de



l'alcool primaire résultant, l'alcène **2.08** est traité en conditions d'ozonolyse pour donner l'aldéhyde **2.09**. Un traitement en présence de l'imidazolidinone chirale de MacMillan et de NFSI génère l' $\alpha$ -fluoro aldéhyde<sup>50</sup> **2.10** dans un excellent ratio de diastéréoisomères (>15 :1). Un traitement en condition acide permet de révéler le diol 1,2, qui cyclise pour donner le furanose **2.11**. Cette stratégie permet l'accès au lactol **2.11** en peu d'étapes et pourrait permettre la préparation d'analogues de nucléosides fonctionnalisés en C3' ou C5'. Cependant, malgré les efforts investis dans l'optimisation de la déprotection de l'acétal, un mélange de furanose **2.11** et de pyranose **2.13** a été systématiquement obtenu dans un ratio d'environ 1:1. Les produits étant difficilement séparables, nous avons choisi d'étudier une voie de synthèse alternative qui permettrait la formation sélective du furannose désiré.

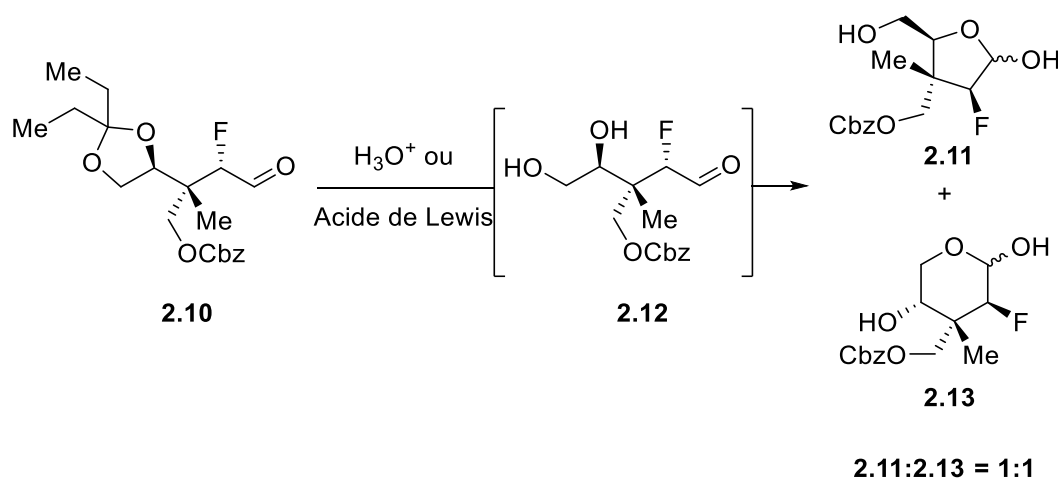


Schéma 11 : Pyranose et furanose isolés suite au clivage de l'acétal **2.10**

## 2.2.2 Approche de seconde génération

Ayant comme objectif de contourner le problème du clivage de l'acétal en présence de l'aldéhyde, nous avons inversé l'ordre des réactions et révélé le diol 1,2 avant la formation de l' $\alpha$ -fluoro-aldéhyde (Schéma 12). Ainsi, nous avons ciblé un intermédiaire (**2.14**) où chacun des alcools est protégé de façon indépendante. En ayant chacun des alcools protégés de façon orthogonale, nous éliminons la possibilité que des produits dérivés de pyranose indésiré soient formés. Dans le but de réaliser cette approche, nous devons trouver trois groupements protecteurs orthogonaux pour protéger les alcools présents sur la molécule (P<sub>1</sub>, P<sub>2</sub> et P<sub>3</sub>, Schéma 12)

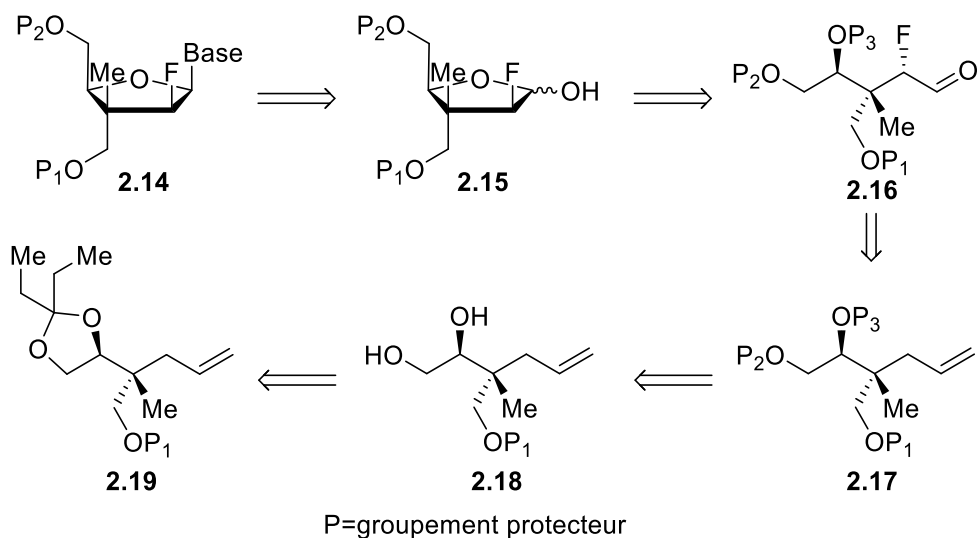


Schéma 12 : Approche différenciée de seconde génération

### 2.2.2.1 Choix de groupements protecteurs

Nous avons décidé de conserver le groupement protecteur Cbz, initialement utilisé. Ce groupement protecteur est stable en conditions acide, et facilement clivé en conditions d'hydrogénolyse ou d'hydrolyse basique. Suite au clivage de l'acétal, un alcool primaire et un secondaire sont libérés (**2.18**, Schéma 12). Afin de protéger sélectivement le primaire, nous avons choisi le trityl (Ph<sub>3</sub>C). Ce groupement est très stable en conditions basiques et facilement clivé en conditions acides.<sup>51</sup> Il pourrait donc facilement être enlevé en présence du Cbz et vice versa. Ce choix limitait cependant les conditions de glycosylations que nous pourrions utiliser par la suite, la plupart d'entre elles étant en présence d'acides de Lewis susceptibles de cliver rapidement le groupement trityl. Finalement, nous avons choisi l'éther silylé TES pour protéger l'alcool secondaire restant. Celui-ci est facilement clivé en conditions neutres en présence de fluorures. Il est à noter que nous ne pouvions pas utiliser d'éther silylés pour la protection des alcools primaires, puisque les fluorures ne sont pas compatibles avec les groupements fonctionnels (*e.g.* phosphates, phosphoramidates) ajoutés lors de la diversification en fin de synthèse.

### 2.2.2.2 Synthèse du lactol **2.19**

La synthèse commence avec l'acétal **2.08**, préparé de la même façon que précédemment (Schéma 10). L'acétal est clivé en présence d'acide dans un mélange d'eau et de dioxane pour révéler le diol-1,2 (

Schéma 13). L'alcool primaire est protégé sélectivement par un trityl, puis l'éther silylé est installé, suivi d'une ozonolyse pour donner l'aldéhyde **2.18** dans un rendement 58% sur 4 étapes. Ce dernier est ensuite traité dans des conditions de fluoration diastéréosélective utilisant l'oxazolidinone chirale de MacMillan<sup>50</sup> comme source de chiralité en présence de NFSI. Le lactol **2.19** est finalement récupéré suite à un traitement de l' $\alpha$ -fluoro aldéhyde en présence de TBAF et d'acide acétique pour donner le lactol dans un rendement d'environ 60% sur deux étapes. L'acide acétique est un additif essentiel lors du clivage de l'éther silylé. En absence d'acide, une légère épimérisation de l' $\alpha$ -fluoroaldéhyde est observée. Le lactol **2.19** est généré en 11 étapes à partir de la butyrolactone chirale **2.03** dans un rendement d'environ 12%. Avec **2.19** en main, nous nous sommes penchés sur la glycosylation pour générer l'analogue de nucléoside protégé.

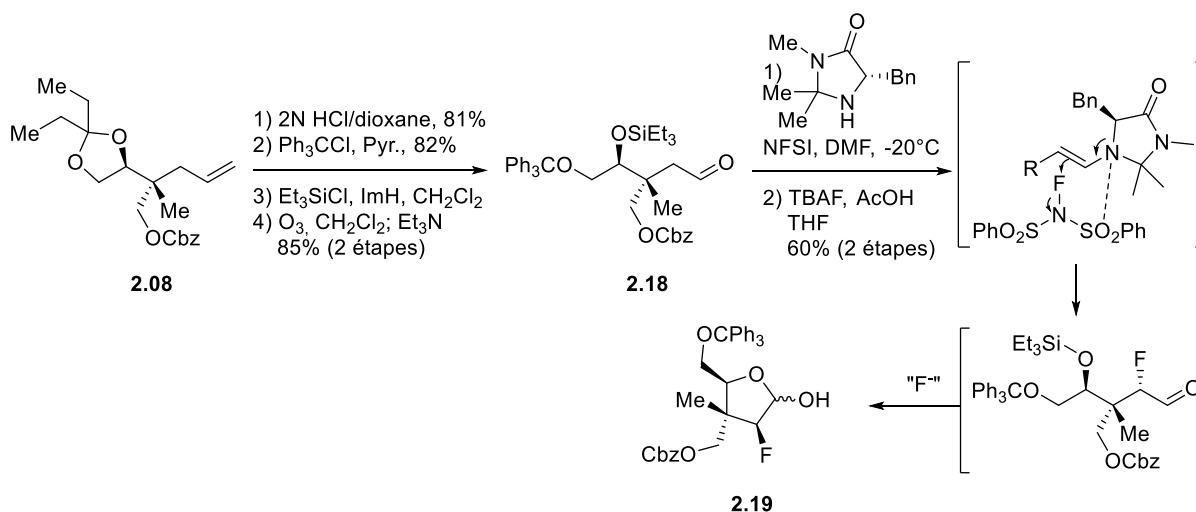


Schéma 13 : Synthèse du lactol **2.19**

### 2.2.3 Glycosylation du lactol **2.19**

Nous avons sélectionné deux stratégies de glycosylation du lactol **2.19** qui semblaient compatibles avec le groupement protecteur trityl. La première implique une réaction de Mitsunobu avec la 2,6-dichloropurine comme nucléophile, directement à partir du lactol non

activé **2.19**. La seconde emploie une réaction d'Appel pour générer l'halogénure anomérique qui peut être substitué en présence d'une nucléobase. L'avantage de la réaction de Mitsunobu est que l'activation et la substitution se font dans le même pot réactionnel.<sup>52</sup> Cependant, la nature des nucléophiles est relativement limitée, puisque le pKa du nucléophile doit être suffisamment bas pour être déprotoné par le l'azodicarboxylate activé. Ces conditions ne permettent pas d'utiliser les pyrimidines comme nucléophile. La seconde approche, Appel/glycosylation<sup>53</sup>, permet l'utilisation de différentes formes de nucléophiles activés, ce qui contourne la limitation de la réaction de Mitsunobu. Cependant, cette approche requiert deux étapes et les halogénures anomériques ne sont pas toujours faciles à isoler et à manipuler. De plus, les conditions pour permettre la glycosylation de ce type d'espèces nécessitent généralement des températures élevées et l'utilisation de sels d'argent pour activer ces halogénures anomériques.

### 2.2.3.1 Conditions de Mitsunobu

Les premières conditions de glycosylations que nous avons testées sont celles de Mitsunobu, en présence de triphénylphosphine, de DEAD et de la 2,6-dichloropurine (Schéma 14). Dans ces conditions de glycosylations, le lactol **2.19** est converti en un mélange d'AN protégés **2.20**, **2.21**, **2.22** et **2.23** dans un ratio de 2:1:0.5:0.4 et un rendement combiné de 78%. Suite à la séparation, le produit désiré ( $\beta$ -N9) est obtenu dans un rendement d'environ 40%.

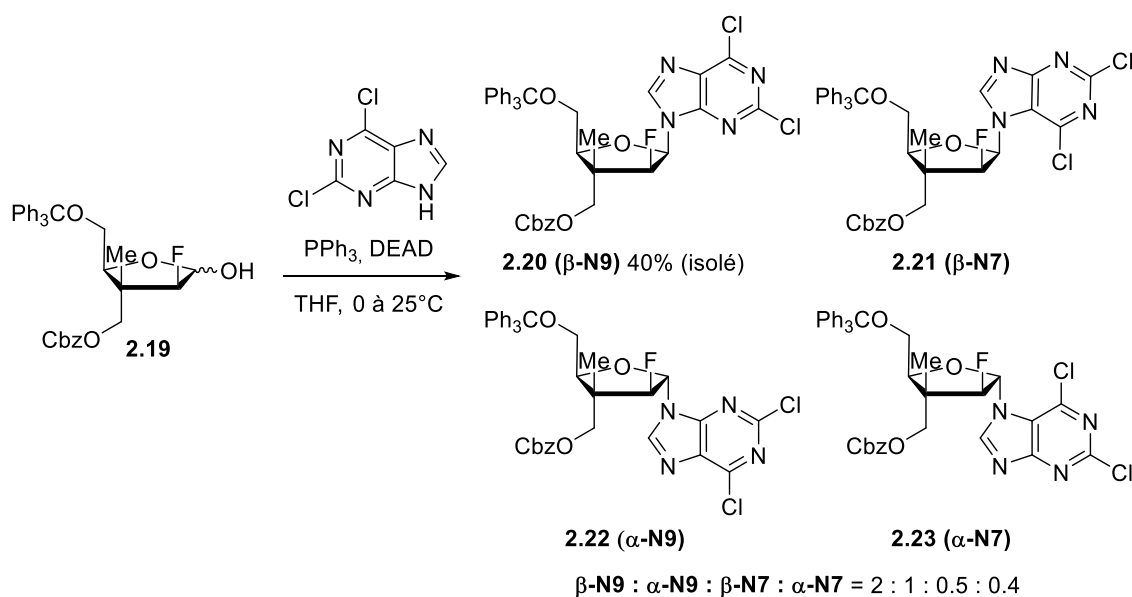


Schéma 14 : Produits de glycosylation obtenus dans les conditions de Mitsunobu

Les produits  $\alpha$ -N9,  $\beta$ -N7 et  $\alpha$ -N7 sont obtenus dans un rendement combiné de 38%. Ils ont été assignés en comparant les déplacements chimiques relatifs et les constantes de couplage du proton anomérique avec d'autres produits très similaires isolés et caractérisés dans notre laboratoire.<sup>54</sup>

### 2.2.3.2 Fonctionnalisation en position C3' et en C5'

Le produit de glycosylation **2.20** en main, nous avons continué le développement de la voie de synthèse permettant la fonctionnalisation sélective en C3' ou en C5'. Ainsi, **2.20** est traité en présence de méthanoate de sodium pour donner le produit **2.24** (Schéma 15) avec le Cbz clivé ainsi que le chlorure en position 6 de la nucléobase substitué pour un méthoxy. L'alcool en C5' étant protégé, la position C3' peut être fonctionnalisée avec le réactif ProTide (**1.02**) dans les conditions développées par un groupe de Pharmasset<sup>55</sup> pour donner **2.25**, suite au clivage du trityl dans un rendement d'environ 35% sur deux étapes.

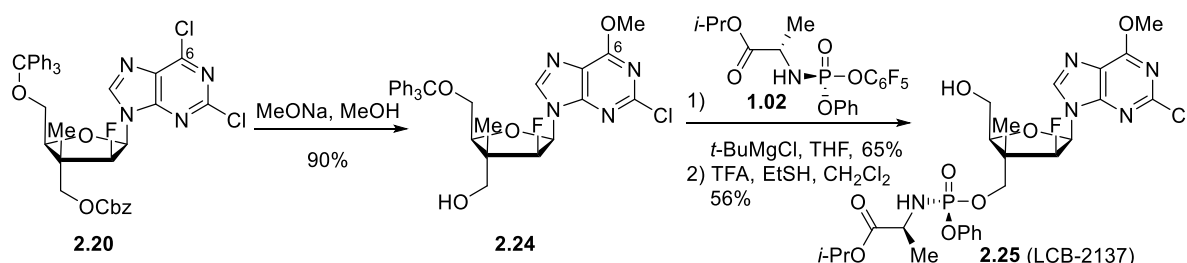


Schéma 15 : Synthèse de la prodrogué phosphoramidate en C3', LCB-2137

Pour installer le groupement phosphoramidate en position C5', le produit **2.24** est reprotégé en présence de chloroformiate de benzyle (Schéma 16). Un traitement avec du TFA dans le  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  en présence d'éthanethiol donne **2.26**, possédant l'alcool libre en position C5'. Le phosphoramidate est ensuite installé dans les mêmes conditions que précédemment et une déprotection en condition d'hydrogénation permet de libérer l'alcool en C3'. En plus des groupements protecteurs, les conditions d'hydrogénation ont aussi réduit le chlorure restant en position 2 sur la purine pour donner le produit final **2.27** dans un rendement de 41% après purification en phase inverse.

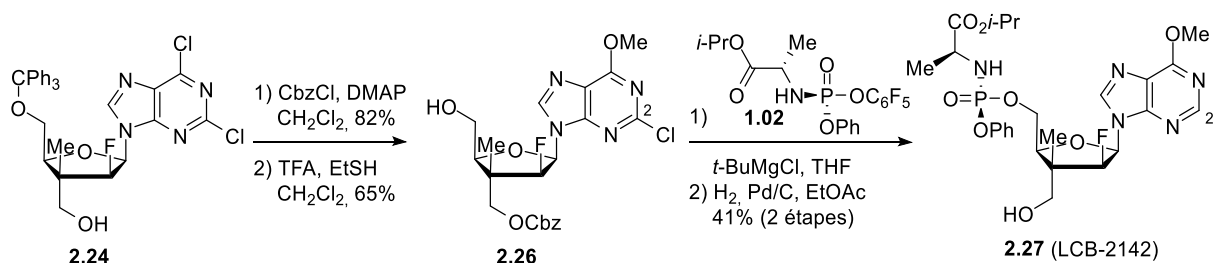


Schéma 16 : Synthèse de la prodroge phosphoramidate en C5' (LCB-2142)

Nous avons donc montré que la voie de synthèse proposée permet de préparer des analogues de nucléosides fonctionnalisés sélectivement en C3' ou en C5'. Dans le but d'améliorer la synthèse, nous avons étudié des conditions de glycosylation alternatives. La formation de l'halogénure anomérique suivi du déplacement à l'aide d'une nucléobase activée semblait être une bonne alternative.

### 2.2.3.3 Préparation et glycosylation des halofuranose **2.29** et **2.30**

La formation du chlorure anomérique **2.28**, facilement préparé en présence de chlorure de méthanesulfonyle en présence de triéthylamine<sup>56</sup>, a été évaluée en premier lieu (Schéma 17). Le chlorofuranose **2.28** généré de cette façon est directement utilisé dans la réaction de glycosylation. En présence du sel de sodium de la 2,6-dichloropurine dans un mélange d'acétonitrile et de dichloroéthane chauffé au reflux, aucune trace de produit désiré (**2.30**) n'a été observée. Dans les mêmes conditions, en présence de thymine persilylée, plusieurs produits secondaires sont observés dans le mélange brut par spectroscopie RMN <sup>1</sup>H en plus du produit désiré (**2.32**). Une des hypothèses expliquant le grand nombre de sous-produits est le clivage du groupement protecteur trityl puisque la thymine persilylée a une certaine acidité de Lewis.

Nous avons donc tenté la même réaction de glycosylation avec le bromure **2.29**, qui est un meilleur groupement partant. Le lactol **2.20** a donc été traité en présence de triphénylphosphine et de tétrabromométhane dans le dichlorométhane suivi d'une filtration sur silice pour donner le bromure anomérique. Celui-ci est ensuite directement traité en présence du sel de sodium de la 2,6-dichloropurine dans un mélange d'acétonitrile et de DCE à 50°C pour donner le mélange 4 : 1 (β : α) des produits de glycosylation **2.31** dans un rendement isolé de 41%. Le lactol **2.20** est aussi observé sur le brut réactionnel, mais aucun autre produit de glycosylation n'est observé ni récupéré. Dans le cas de la réaction avec la thymine persilylée, le

résultat est très semblable à ce qui est obtenu pour la glycosylation du chlorure **2.28** (Schéma 17).

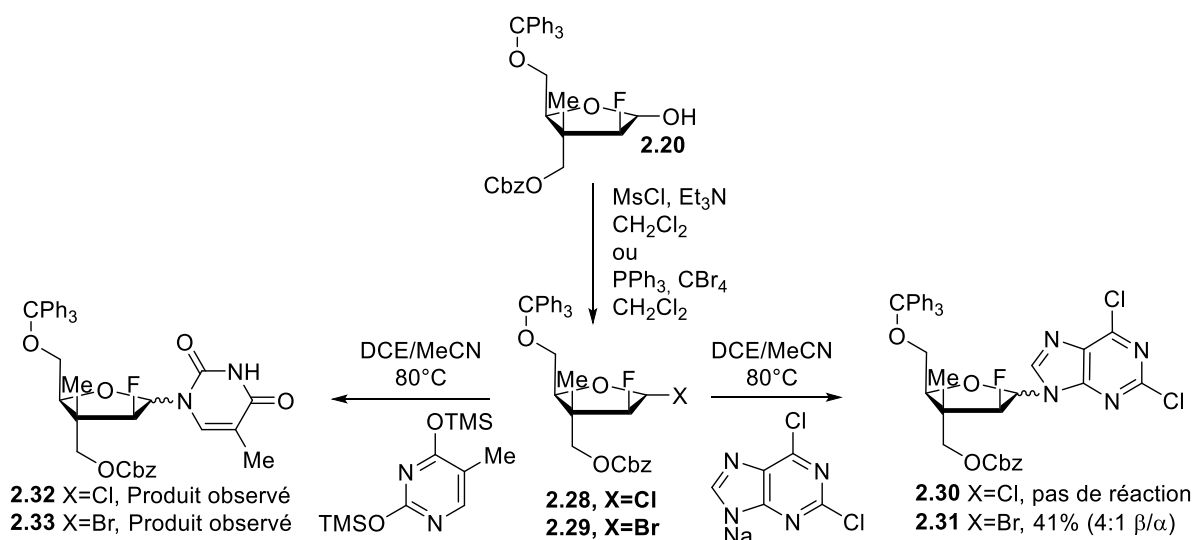


Schéma 17 : Réactivité des halogénures anomériques **2.29** et **2.30**

Il est à noter que l'utilisation de sels d'argent pour activer l'halogénure anomérique avec les halofuranoses **2.28** et **2.29** n'a pas permis la formation de produits de glycosylation et le produit de départ n'a pas été récupéré.

## 2.2.4 Préparation d'une librairie ciblée d'analogues de nucléosides

Face aux difficultés rencontrées avec la glycosylation du lactol **2.20**, nous avons décidé de revenir à la voie de synthèse non différenciée pour préparer une librairie ciblée d'AN. Suite à la réduction de la lactone dialkylée **2.06**, les deux alcools primaires sont protégés sous forme de benzoates et l'alcool secondaire est protégé en éther silylé TES pour donner **2.34** dans un rendement global de 80% (Schéma 18). Une ozonolyse suivie de la fluoration diastéréosélective en présence de l'imidazolidinone chirale de MacMillan et de NFSI génère l' $\alpha$ -fluoroaldéhyde directement traité avec TBAF pour donner le lactol **2.04** dans un rendement de 60% sur deux étapes. La glycosylation de ce lactol en présence de  $\text{Cy}_2\text{BI}$  et de la cytosine persilylée donne l'AN protégé dans un rendement de plus de 80%. Le ratio de la glycosylation est de 3:1, en faveur de l'anomère  $\beta$ . Expérimentalement, le produit de glycosylation n'est pas isolé, mais directement traité en présence de NaOH aqueux dans le méthanol à  $50^\circ\text{C}$  pour donner les analogues de nucléoside **2.35** et **2.36** dans un rendement de 50% sur deux étapes. Les deux

anomères sont facilement séparés et **2.35** a été traité en présence du phosphoramidate **1.02** et de *t*-BuMgCl pour donner **2.37** (LCB-2187).

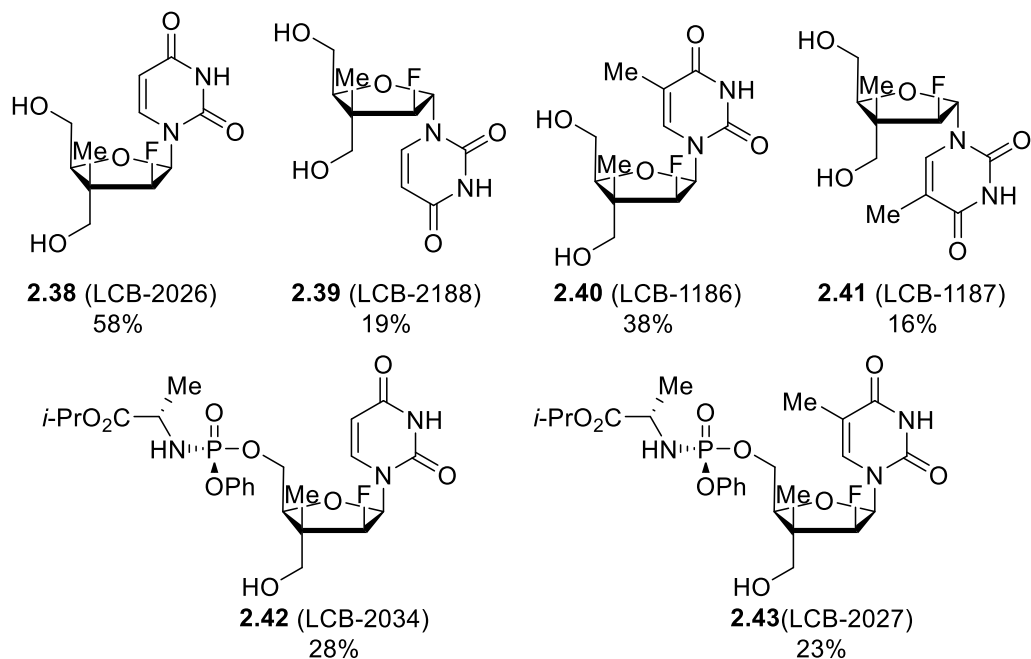
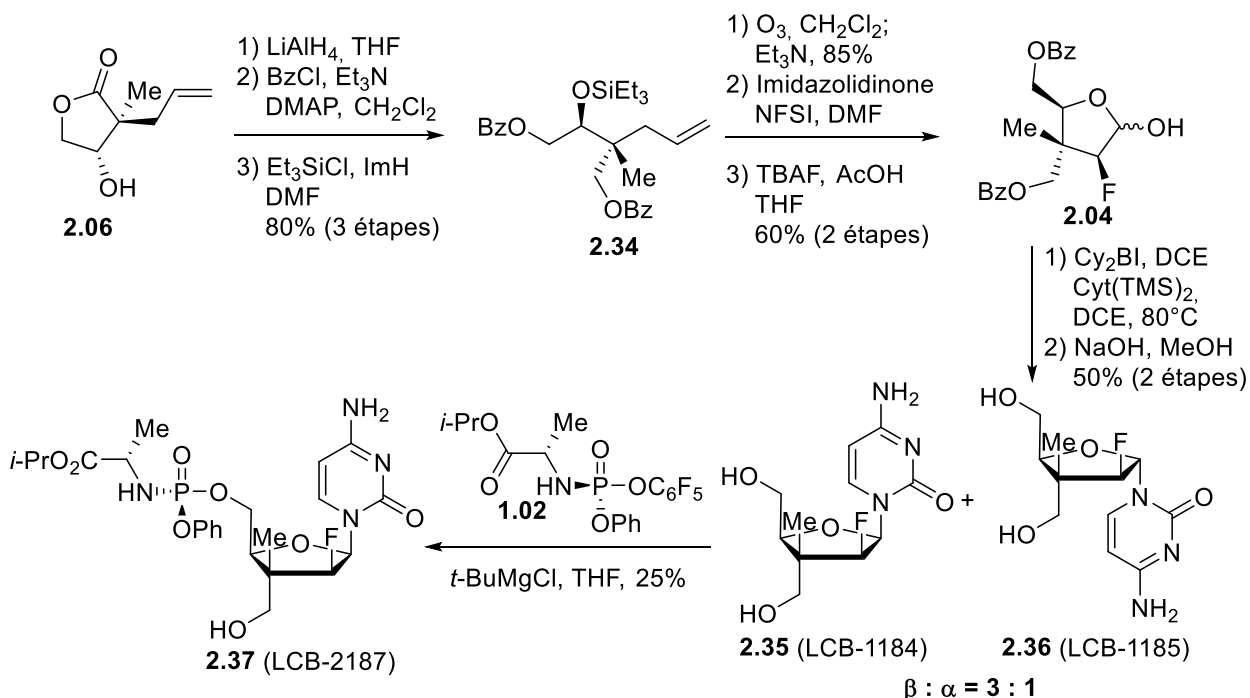


Schéma 18 : Librairie ciblée d'analogues de nucléosides possédant un centre quaternaire



Les analogues dérivés de l'uracile, (**2.38** et **2.39**) et de la thymine (**2.40** et **2.41**) ont aussi été préparés par cette voie de synthèse dans des rendements similaires. De la même façon que pour **2.35**, les analogues **2.38** et **2.40** ont été traités en présence du phosphoramidate **1.02** pour donner les prodrogues **2.42** et **2.43** connues.<sup>42b</sup>

Tous ces analogues préparés ont été testés dans le cadre d'une collaboration avec l'Université Émory, aux États-Unis. Les tests réalisés sur ces molécules ont montré que l'analogue LCB-2187 avait une activité à des concentrations de l'ordre du nanomolaire contre le cytomégalo virus humain (HCMV). Cette activité est particulièrement intéressante, puisque seuls quelques traitements existent contre le HCMV et ces traitements font face à de multiples résistances.<sup>57</sup>

## 2.2.5 Comparaison des approches

À ce point, il est intéressant de comparer l'approche différenciée à l'approche non différenciée. L'approche différenciée que nous avons développée est intéressante, mais nécessite quelques étapes supplémentaires. En effet, le lactol **2.19** est obtenu en 11 étapes à partir de la lactone **2.03** (Schéma 19). La réaction de glycosylation procède avec peu de sélectivité (1.8:1) et le produit de glycosylation désiré **2.20** est récupéré dans un faible rendement suite à une purification difficile. À partir du même produit de départ, seulement 8 étapes sont nécessaires pour atteindre le lactol **2.04**. Quant à la glycosylation, celle-ci procède avec une sélectivité légèrement supérieure et les produits sont récupérés dans de meilleurs rendements suite à la purification. Amarender Manchoju (chercheur post-doctoral) a montré que le lactol **2.04** pouvait être glycosylé en présence de 2,6-dichloropurine en passant par le bromofuranose correspondant. Dans les conditions utilisées, le produit de glycosylation  $\beta$ -N9 désiré a été récupéré comme seul produit dans un rendement de plus de 60%. Finalement, les rendements isolés lors de la fonctionnalisation des produits de glycosylation ont été considérablement augmentés. Cependant, les manipulations de groupements protecteurs nécessaire pour la voie différenciée diminuent l'impact du meilleur rendement pour l'installation du phosphoramidate.

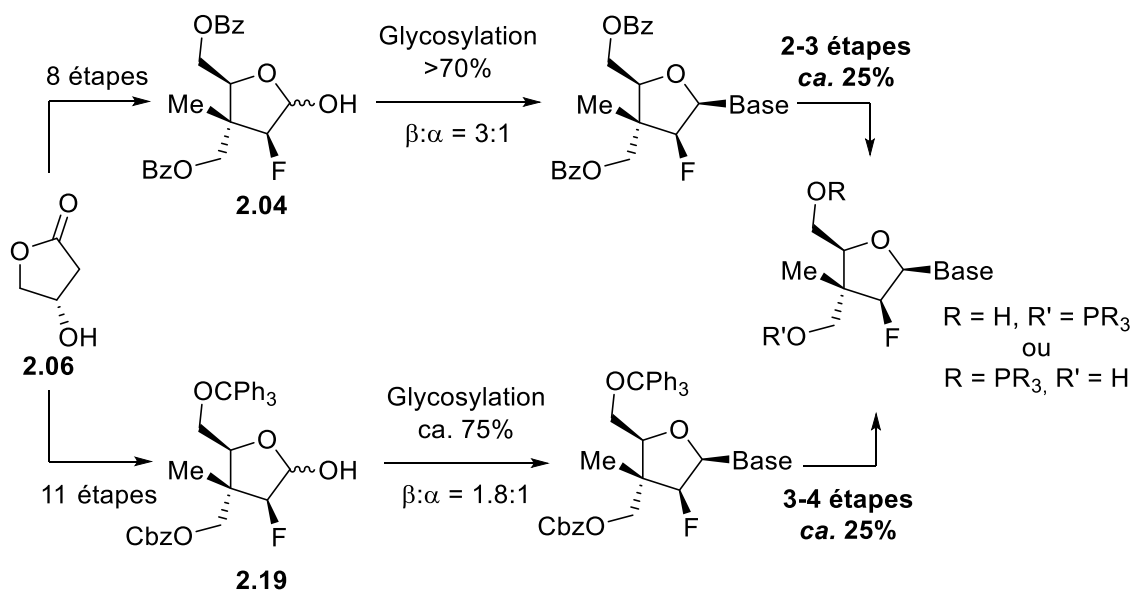


Schéma 19 : Comparaison des approches aux ANs portant un fluor en position C2'

Bien qu'un faible rendement est observé, le produit de fonctionnalisation de la position C5' (**2.37**) peut être obtenu à partir de l'analogue complètement déprotégé correspondant (Schéma 18). Généralement, environ 25% de produit désiré de fonctionnalisation en C5' ainsi qu'environ 30% de produit de difonctionnalisation en C3' et C5' (non-illustré) sont isolés en plus du produit de départ résiduel. La nature de ce mélange rend les séparations parfois difficiles, surtout sur de plus grandes échelles.

## 2.3 Méthode de fonctionnalisation alternative d'ANs

L'introduction d'un phosphoramidate se fait généralement en activant d'abord le nucléophile avec une base forte (*e.g.* *t*-BuMgCl) suivi de l'addition du réactif ProTide (**1.02**). Une nouvelle méthodologie a récemment été rapportée par un groupe de Merck.<sup>58</sup> Ils ont montré que la même réaction pouvait être faite en activant plutôt le réactif ProTide avec un acide de Lewis (Schéma 20). Dans ces conditions, ils ont montré qu'une série d'AN déprotégés pouvaient être fonctionnalisés sélectivement en C5' dans un bon rendement et en minimisant la formation de produit phosphorylé en position C3'. Par exemple, dans les conditions optimisées, PSI-6202 est converti en Sofosbuvir en présence de 1.2 équivalents de **1.02** et de 0.5 équivalents de Me<sub>2</sub>AlCl en dans un rendement de 84% sur une échelle de plus de 1 mmol. Dans ces conditions, moins de 1% du produit de difonctionnalisation est observé.

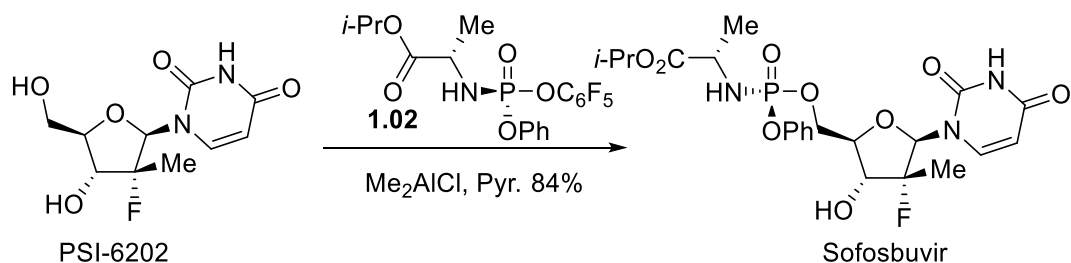


Schéma 20 : Fonctionnalisation de PSI-6202 pour générer Sofosbuvir

Avec l'aide de Scott Foster, stagiaire d'été dans le laboratoire, nous avons décidé d'étudier cette méthode pour la préparation de **2.37**. LCB-1184 (**2.35**) a donc été soumis aux conditions réactionnelles rapportées et le produit désiré a été récupéré, mais dans un faible rendement isolé. Aucune trace de produit de départ ni de produit de difonctionnalisation ni d'aucun autre produit de réaction n'ont été observés par spectroscopie RMN  $^1\text{H}$ . Nous avons réalisé que le problème venait de l'extraction liquide/liquide qui suit le parachèvement de la réaction. Le produit de départ étant soluble dans l'eau, il est perdu lors de l'extraction. Nous avons trouvé qu'une simple addition de bicarbonate aqueux suivi de l'évaporation des résidus volatiles et d'une purification en phase inverse permettait de récupérer le produit désiré dans un rendement de 40% (Schéma 20).

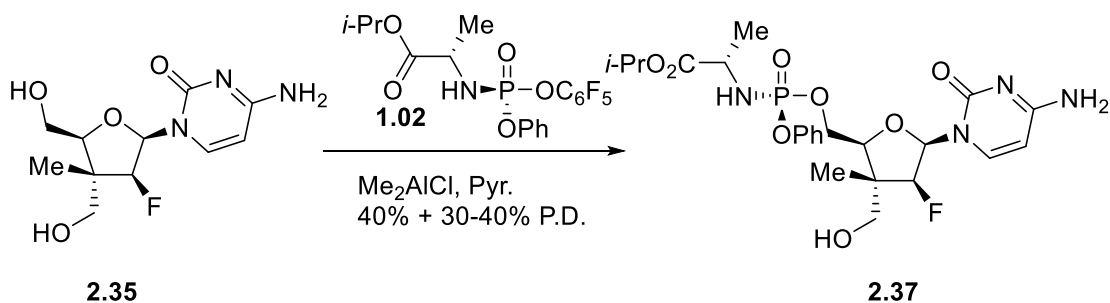


Schéma 21 : Préparation améliorée de **2.38** (LCB-2187)

Dans ces conditions, 30 à 40% de produit de départ est généralement récupéré. Malgré nos efforts, nous n'avons pas été en mesure d'augmenter la conversion davantage. Nous avons changé le solvant ainsi que la nature et le nombre d'équivalents d'acide de Lewis utilisé sans succès. Il sera intéressant de voir si la méthodologie peut s'appliquer de façon générale à notre classe d'AN portant un centre quaternaire. Il serait aussi intéressant de voir si un acide de Lewis différent pourrait avoir un impact positif sur cette réaction.

## 2.4 Conclusion

Nous avons élaboré une nouvelle stratégie de synthèse d'analogues de nucléosides de type arabino portant un fluor en position 2'. Cette stratégie permet la fonctionnalisation efficace et sélective en toute fin de synthèse par l'utilisation de groupements protecteurs orthogonaux. Cependant, nous avons constaté que l'utilisation du groupement protecteur trityl diminue grandement la portée et l'efficacité de la réaction de glycosylation. De plus, les multiples manipulations de groupements protecteurs ajoutent plusieurs étapes et le clivage de ceux-ci en fin de synthèse procurent des rendements moyens et augmentent le nombre d'étape. Ainsi, nous sommes revenus à une voie de synthèse non-différenciée pour préparer une librairie ciblée d'analogues de nucléosides. Il reste quelques travaux d'optimisation à réaliser sur cette méthode afin d'augmenter la conversion. Il sera intéressant de voir à quel point cette méthode est générale pour les analogues de nucléosides portant un centre quaternaire à la position C3'. Finalement, les analogues de nucléosides synthétisés ont été envoyés et testés contre une série de virus. Il a été trouvé que LCB-2187 possède une activité *in vitro* particulièrement intéressante contre le cytomégalo virus humain (HCMV).

# Chapitre 3 Transfert intramoléculaire de vinyle et d'allyle utilisant la catalyse photorédox

## 3.1 Introduction

Pendant nos travaux sur la synthèse de nouveaux analogues de nucléosides portant un fluor en position C2', nous avons exploré une approche alternative pour générer le lactol **2.04** (Schéma 22). Celle-ci, basée sur les travaux de Guillaume Tambutet (ancien étudiant au doctorat), utilise la chimie radicalaire pour forger le centre quaternaire.<sup>48</sup> Bien que nécessitant plus d'étapes que la route partant de la butyrolactone **2.03** (chapitre 2), les rendements élevés et la possibilité de faire les étapes initiales de la synthèse sur des échelles de plus de 500 mmol rendent cette voie de synthèse très intéressante.

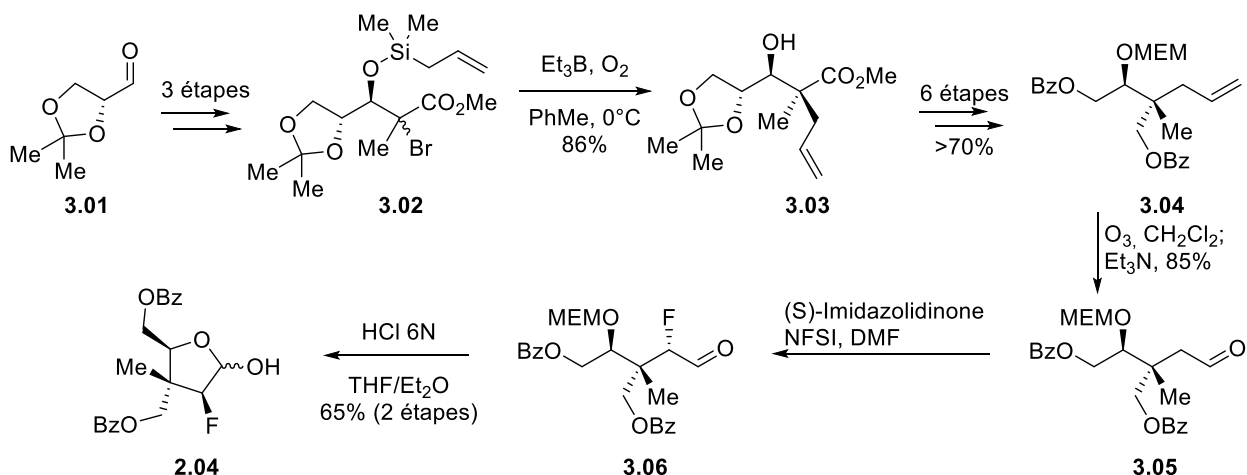


Schéma 22 : Utilisation de la chimie radicalaire pour préparer le lactol **2.04**

L'étape radicalaire pour construire le centre quaternaire nécessite une activation en présence de triéthylborane. Ce réactif doit être utilisé en quantité stœchiométriques et additionné lentement en présence de suffisamment d'oxygène pour générer le produit dans un bon rendement et une sélectivité excellente. L'avancement et la démocratisation de la catalyse photorédox, nous a motivés à explorer cette technologie pour l'initiation de l'étape radicalaire menant à l'intermédiaire **3.03**. Considérant que nous connaissions déjà bien le produit de cette réaction<sup>59</sup>, celle-ci représentait le point de départ idéal pour commencer à travailler avec la

catalyse photorédox. Cette meilleure compréhension pourrait ensuite nous amener à développer d'autres méthodologies intéressantes en synthèse stéréosélective.

### 3.1.1 Catalyse photorédox : concepts de base

La catalyse photorédox est basée sur la capacité qu'ont certains complexes organométalliques à participer dans des transferts monoélectroniques suite à une photoexcitation. En synthèse organique, ces transferts monoélectroniques se font principalement avec des molécules organiques afin de promouvoir la formation de liens C-C.<sup>60</sup> Les catalyseurs les plus couramment employés dans ces réactions sont à base de Ru(II) ou d'Ir(III) (Figure 8).

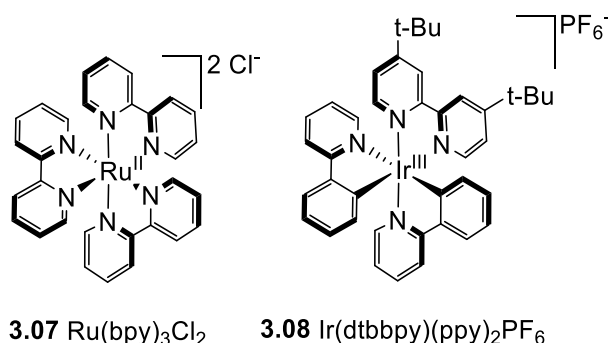


Figure 8 : Structure de deux catalyseurs communément utilisés en catalyse photorédox

Ces catalyseurs absorbent la lumière visible, ce qui initie un transfert de charge du métal vers le ligand (MLCT, *Metal to Ligand Charge Transfer*) pour donner un état singulet où le métal est oxydé et le ligand est réduit.<sup>61</sup> Cet état singulet s'engage très rapidement dans un croisement intersystème (ISC, *Intersystem Crossing*) et mène à l'état triplet ayant un temps de vie relativement long (1100 ns pour  $\text{Ru}(\text{bpy})_3$ ) (Figure 9).

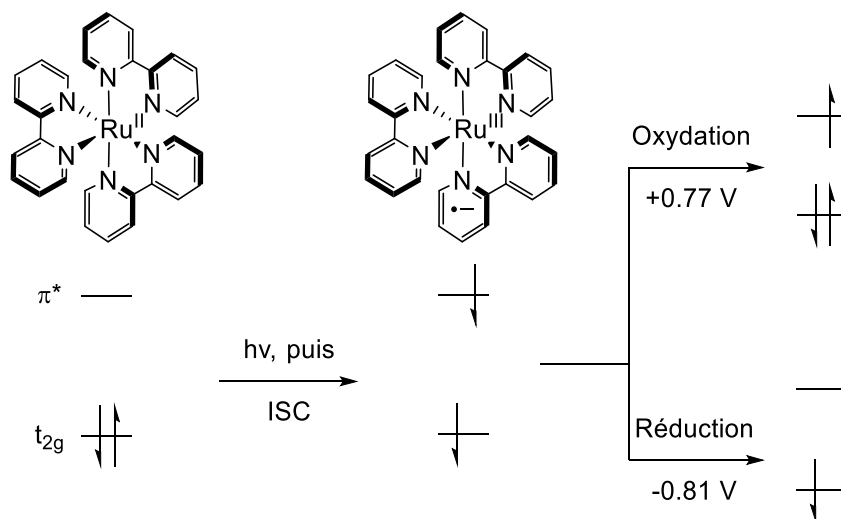


Figure 9 : Orbitales moléculaires simplifiées du  $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+}$  (adapté de<sup>60a</sup>)

Suite à l'excitation, un trou (orbitale partiellement vide) est généré dans l'orbitale métallique  $t_{2g}$  et celle-ci peut accepter un électron. De la même façon, l'électron envoyé dans l'orbitale  $\pi^*$  du ligand peut être expulsé vers un accepteur d'électron. Ces processus sont permis puisque la relaxation directe de l'état excité triplet vers l'état fondamental est interdite sans repasser par l'état singulet plus haut en énergie.<sup>62</sup>

### 3.1.2 Cycle catalytique

La Figure 10 montre les deux possibilités de cycle catalytique, où l'état excité est désactivé de façon oxydante ou réductrice. Suite à la réduction de l'état oxydé, le  $\text{Ru}(\text{bpy})_3^+$  est généré ( $E_{1/2}^{*\text{III/I}} = +0.77 \text{ V}$ ). Cette espèce est un donneur d'électron très puissant pour revenir au catalyseur de départ ( $E_{1/2}^{\text{III/I}} = -1.33 \text{ V}$ ). À l'opposé, le cycle catalytique commençant par la désactivation oxydante de l'état excité, une espèce de  $\text{Ru}(\text{III})$  est générée ( $E_{1/2}^{\text{III}/*\text{II}} = -0.81 \text{ V}$ ) après avoir donné un électron. Cette espèce de  $\text{Ru}(\text{III})$  est un puissant oxydant et, en présence d'un donneur d'électron, peut revenir à l'état fondamental ( $E_{1/2}^{\text{III/II}} = +1.29 \text{ V}$ ). L'ajout d'un désactivateur réductif externe permet de générer une espèce de  $\text{Ru}(\text{I})$  fortement réductrice qui peut ensuite réagir avec certains substrats plus difficiles à réduire. Les désactivateurs réductifs les plus communs sont les amines tertiaires et l'ascorbate de sodium. À l'opposé, la même chose est vraie dans le cycle de désactivation oxydante. Un oxydant externe peut être ajouté afin de générer une espèce de  $\text{Ru}(\text{III})$ , fortement oxydante, dans le milieu réactionnel. Les co-oxydants

généralement employés sont nombreux, les persulfates, le bromotrichlorométhane ainsi que l'oxygène sont les plus communs.

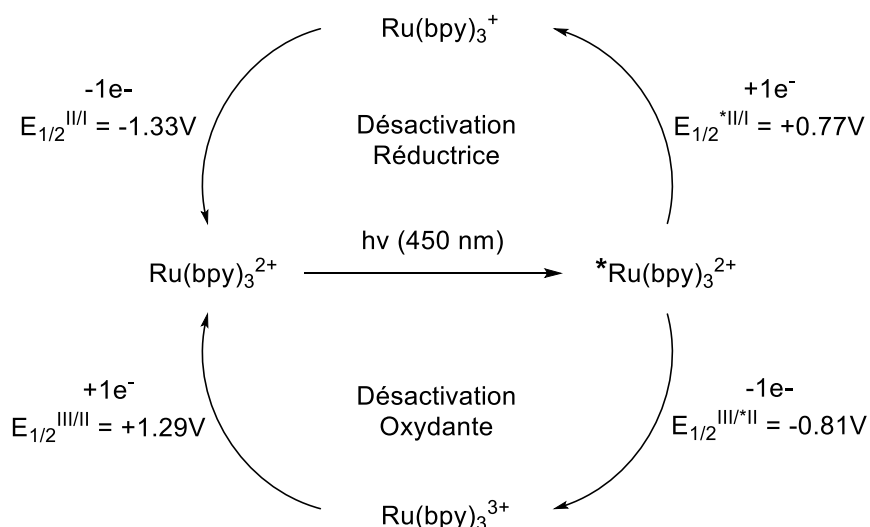


Figure 10 : Cycle de désactivation oxydante et reductrice du  $\text{Ru(bpy)}_3^{2+}$  (adapté de<sup>60a</sup>)

Les propriétés des catalyseurs photorédox sont exploitées depuis les années 80 pour, entre autres, la réduction du  $\text{CO}_2$ ,<sup>63</sup> la synthèse de DEL organiques<sup>64</sup> et l'initiation de réactions de polymérisation.<sup>65</sup> Cependant, ce n'est qu'à la fin des années 2000 que des applications en synthèse organique ont commencées à être plus fréquentes. En 2008, les groupes de MacMillan et Yoon ont rapportés de façon indépendante des méthodologies d' $\alpha$ -alkylations d'aldéhydes<sup>60b</sup> et de cycloadditions [2+2]<sup>66</sup> respectivement. Peu après, le groupe de Stephenson a rapporté une méthodologie de déhalogénéation radicalaire d'halogénures activés<sup>67</sup> utilisant cette technologie. Depuis ces publications, les applications de la catalyse photorédox se sont diversifiées et l'utilité de cette technologie n'est plus à démontrer.<sup>60a</sup> En plus des catalyseurs organométalliques, des catalyseurs photorédox organiques sont maintenant utilisés. Ces catalyseurs, principalement à base de pyriliums et d'acridiniums sont de puissants oxydants et plusieurs méthodologies utilisant ces catalyseurs ont été développées.<sup>60c</sup> Reconnaisant l'utilité synthétique de la catalyse photorédox, nous avons donc commencé l'exploration de cette technologie dans le cadre de réactions que nous connaissons bien. Le transfert intramoléculaire d'allyle et de vinyle sont des réactions de choix pour commencer, puisque les produits ont une utilité synthétique importante dans notre laboratoire. L'objectif de cette optimisation était de développer une alternative à la méthode utilisant la triéthylborane de notre laboratoire.<sup>48, 68</sup>



## 3.2 Transfert de vinyle intramoléculaire utilisant la catalyse photorédox

Les travaux en catalyse photorédox ont été initiés avec le substrat **3.03**, puisqu'il est rapidement accessible dans des quantités multi-grammes en plus d'avoir une grande utilité synthétique.<sup>48, 69</sup> Comme point de départ, nous avons décidé de commencer avec les conditions rapportées par le groupe de Stephenson pour une réaction similaire. Ils ont rapporté une méthodologie permettant d'additionner un radical généré à partir d'un bromomalonate sur un alcène<sup>70</sup> ou un hétéroaromatique riche en électron<sup>71</sup> (Schéma 23a). Dans le cas de l'alcène, ils récupèrent le produit de transfert d'atome, alors qu'en utilisant un hétéroaromatique, celui-ci réaromatise pour générer le produit de fonctionnalisation C-H.

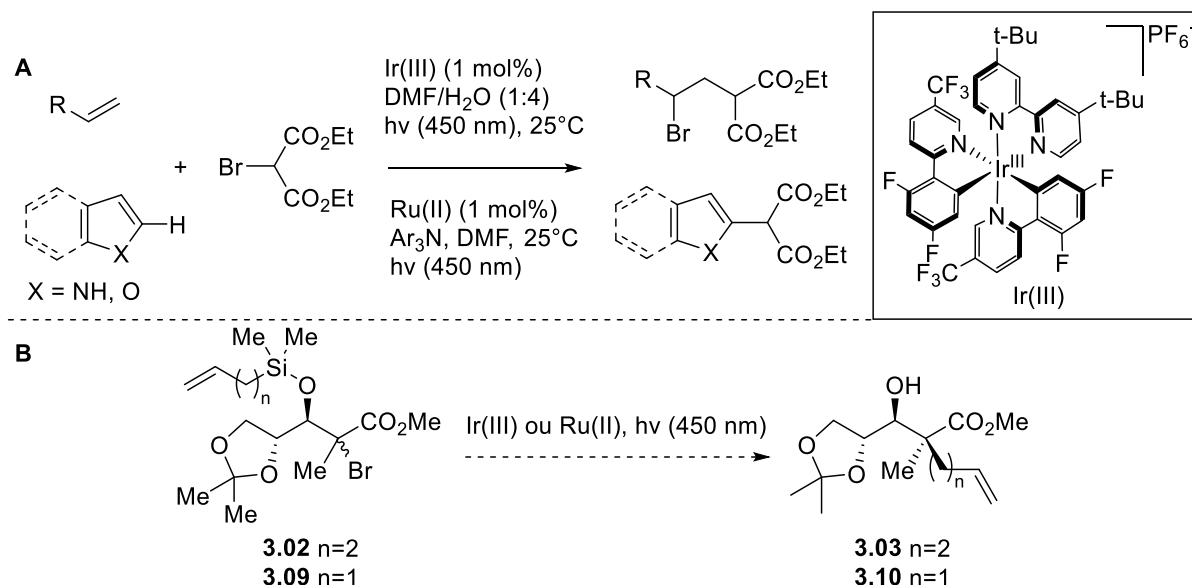


Schéma 23 : a) Addition radicalaire rapportée par Stephenson, b) Proposition de transfert de vinyle et d'allyle intramoléculaire

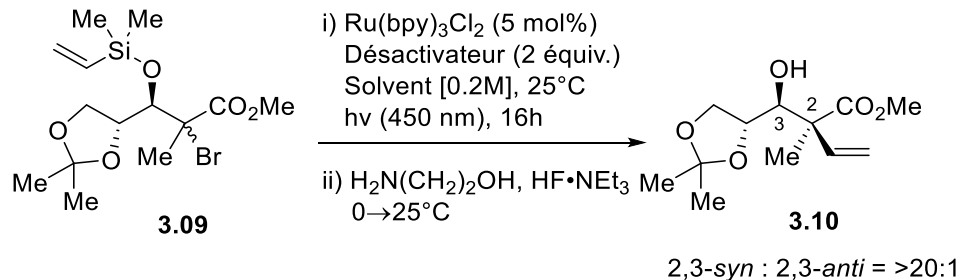
### 3.2.1 Optimisation de la réaction

L'optimisation de la réaction a été initiée avec le Ru(bpy)<sub>3</sub>Cl<sub>2</sub> (**3.07**) comme catalyseur.<sup>72</sup> Le groupe de Stephenson ayant montré que ce catalyseur, en présence d'une amine tertiaire comme désactivateur réductif, pouvait servir à la génération de radicaux à partir de bromomalonates et de différents α-bromoesters (Schéma 23a). Dans ces conditions, nous

pensions que ce système serait suffisamment réducteur pour permettre la réduction monoélectronique de l' $\alpha$ -bromoester **3.02** et **3.09** ce qui devrait permettre la génération du radical (Schéma 23b).

Nous avons décidé de fixer la charge catalytique à 5 mol% et la quantité de désactivateur réductif à 2 équivalents.<sup>71</sup> Ainsi, en présence de 5 mol% de Ru(bpy)<sub>3</sub>Cl<sub>2</sub> **3.07**, de triéthylamine et de lumière bleue (450 nm), le produit désiré **3.10** a été isolé avec un rendement de 54% (Tableau 1, entrée 1). La nature du réducteur (DABCO, Na-Ascorbate) semble avoir un effet relativement mineur sur le rendement isolé (entrée 2 et 3). Après analyse des produits secondaires, un produit issu du clivage du groupement silylé suivi d'une S<sub>N</sub>2 intramoléculaire pour donner l'époxyde **3.11** a été identifié<sup>48</sup> (Figure 11). Afin de réduire la vitesse du clivage de l'éther silylé, la polarité du solvant a été diminuée. Dans l'acétonitrile en présence de triéthylamine ou de DABCO, le produit est récupéré dans un rendement de 59% et 54% (entrées 4 et 5). Dans ces conditions, l'époxyde **3.11** est encore observé par RMN <sup>1</sup>H dans le milieu réactionnel. L'ajout d'une petite quantité d'eau dans le milieu réactionnel permet de récupérer le produit dans un rendement de 64% (entrée 6). L'utilisation de solvants tels que le THF, le CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ou le toluène ne redonne que le produit de départ, puisque le catalyseur est insoluble dans ces solvants (entrées 7). Finalement, sans amine tertiaire, sans lumière ou sans catalyseur, le produit de départ est récupéré intact (entrées 8-10). Il est à noter que dans tous les cas, un seul diastéréoisomère est récupéré, soit le produit 2,3-*syn* **3.10** suite au clivage de l'éther silylé en présence de 3HF•NEt<sub>3</sub> et d'éthanolamine. L'éthanolamine aide à faire précipiter les sous-produits silylés, ce qui simplifie la purification du produit final.

Tableau 1 : Optimisation initiale du transfert de vinyloxy



Entrée	Solvent	Désactivateur réductif	Rendement (%)
1	DMF	Et <sub>3</sub> N	54 <sup>a</sup>
2	DMF	DABCO	49 <sup>a</sup>
3	DMF	Na-Ascorbate	44 <sup>a</sup>
4	MeCN	Et <sub>3</sub> N	59 <sup>a</sup>
5	MeCN/H <sub>2</sub> O (19:1)	Et <sub>3</sub> N	64 <sup>a</sup>
6	MeCN	DABCO	54 <sup>a</sup>
7	THF, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , PhMe	Et <sub>3</sub> N	0
8	MeCN	-	0 <sup>b</sup>
9	MeCN	Et <sub>3</sub> N	0 <sup>b, c</sup>
10	MeCN	Et <sub>3</sub> N	0 <sup>b, d</sup>

<sup>a</sup>Epoxyde **3.11** observé par RMN <sup>1</sup>H du brut réactionnel <sup>b</sup>Produit de départ récupéré <sup>c</sup>Réaction conduite sans catalyseur <sup>d</sup>Réaction conduite dans le noir

Dans toutes les conditions testées, le produit n'a pas pu être récupéré dans un rendement, de plus de 64% en présence de 5 mol% de catalyseur alors que des rendements de 80-90% sont obtenus en utilisant la triéthyleborane comme initiateur.<sup>59</sup> Cette baisse de rendement est difficile à expliquer, puisque mis à part l'époxyde **3.11** (10-15%) (Figure 11), aucun autre produit secondaire n'a pu être isolé.

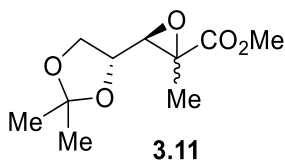


Figure 11 : Structure de l'époxyde **3.11**

Nous avons posé quelques hypothèses afin de rationaliser les faibles rendements, la première étant la rétro-aldol. Les produits de cette réaction sont instables (D-glyceraldéhyde) ou volatiles (2-bromopropionate), ce qui complique leur détection suite au parachèvement de la

réaction. Malgré nos efforts, nous n'avons trouvé aucune évidence pour supporter cette hypothèse. La seconde hypothèse est associée aux intermédiaires réactifs générés suite à la désactivation réductrice du catalyseur par la triéthylamine. Stephenson a rapporté l'isolation de produits secondaires associés à la réaction du radical-cation de la triéthylamine avec leur substrat. Ils ont résolu le problème en changeant la triéthylamine pour une triarylamine.<sup>70</sup> Aucune amélioration du rendement n'a été réalisée en utilisant la triphénylamine plutôt que la triéthylamine comme désactivateur réductif (donnée non incluse). La dernière hypothèse que nous avons émise est reliée au pouvoir oxydant de Ru(bpy)<sub>3</sub>Cl<sub>2</sub>. Dans son état excité, celui-ci est un relativement bon oxydant (+0.77V, Figure 10), ce qui pourrait mener à des réactions secondaires avec les différents intermédiaires réactionnels.

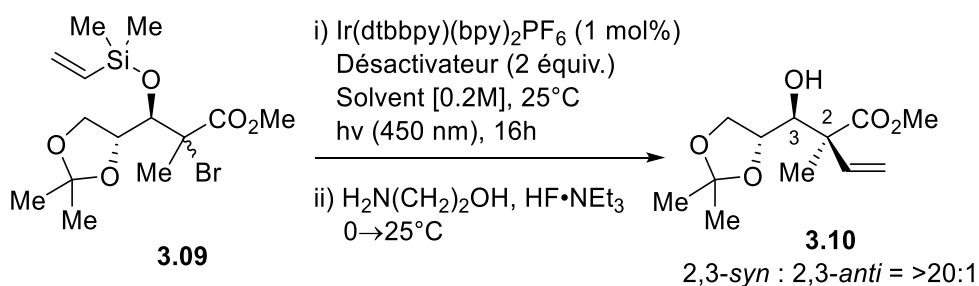
### 3.2.2 Optimisation de la réaction : Ir(III)

Afin de vérifier notre dernière hypothèse, un catalyseur dont l'état excité serait moins oxydant que le Ru(bpy)<sub>3</sub><sup>2+</sup> a été étudié. Le catalyseur à base d'Ir(III) (Ir(dtbbpy)(bpy)<sub>2</sub>PF<sub>6</sub>, **3.08**), dans son état excité, est un moins bon oxydant que le Ru(bpy)<sub>3</sub><sup>2+</sup> (Ir(III)\*/Ir(II) = +0.66V).<sup>60a</sup> Ce catalyseur est tout de même suffisamment oxydant pour réagir avec une amine tertiaire comme désactivateur réductif pour générer une espèce d'iridium(II), très réductrice (Ir(II)/Ir(III) = -1.51V). Cette dernière peut aisément transférer un électron à **3.09** pour régénérer l'Ir(III) de départ et initier la chaîne radicalaire. De plus, le catalyseur d'Ir(III) est beaucoup plus soluble, donc la réaction pourrait être faite dans des solvants moins polaires (*e.g.* CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, THF) ce qui pourrait aider à minimiser le clivage compétitif de l'éther silylé.

Dans l'acétonitrile en présence de 1 mol% d'Ir(III) et de triéthylamine ou de DABCO (Tableau 2, entrées 1 et 2), le produit a été isolé dans un rendement de 61-66%. L'époxyde **3.11** est encore détecté dans le brut réactionnel, dans des quantités similaires à précédemment. Dans le THF, le rendement a été augmenté à 78% (entrée 3) et l'époxyde **3.11** n'est pas détecté dans le brut réactionnel. Cependant, dans ces conditions, en utilisant 5 mmol de produit de départ, une baisse significative de rendement a été observée (entrée 4). Cette diminution est due à la formation de sels de triéthylamine insolubles, ce qui empêche la lumière de bien activer le catalyseur ce qui inhibe la réaction. Afin d'augmenter la solubilité du sel d'ammonium généré, nous sommes passé à la tributylamine qui a donné un résultat semblable à la triéthylamine

(entrée 5). En ajoutant une petite quantité d'eau comme co-solvant, le rendement a pu être augmenté de façon reproductible à 86% (entrée 6). La charge catalytique a pu être diminuée jusqu'à 0.01 mol% sans affecter le rendement et tous les tests contrôles ont aussi été fait, ce qui a validé la nécessité de chaque réactifs/additifs. Dans tous les cas, une excellente sélectivité (>20:1) a été obtenue pour le produit 2,3-*syn* **3.10**.

Tableau 2 : Optimisation du transfert de vinyle utilisant Ir(dtbbpy)(bpy)<sub>2</sub>PF<sub>6</sub> comme catalyseur



Entrée	Solvant	Désactivateur Réductif	Rendement (%)
1	MeCN	Et <sub>3</sub> N	66
2	MeCN	DABCO	61
3	THF	Et <sub>3</sub> N	78
4	THF	Et <sub>3</sub> N	41 <sup>a</sup>
5	THF	Bu <sub>3</sub> N	76
6	THF/H <sub>2</sub> O (99:1)	Bu <sub>3</sub> N	86 <sup>b</sup>

<sup>a</sup>5 mmol de produit de départ utilisés. <sup>b</sup>0.01 mol% de catalyseur utilisé

De plus, le milieu réactionnel pouvait être concentré à 0.8M (concentration du produit de départ dans le THF) sans affecter le rendement. Finalement, les conditions optimales utilisant 0.01 mol% de catalyseur ont été appliquées avec succès sur des échelles de plus de 100 mmol sans faire de changement au protocole. Sur cette échelle, moins de 10 mg de catalyseur sont nécessaire et le produit a été récupéré dans un rendement de 86% et aucune trace de l'époxyde **3.11** n'a été détectée.

### 3.2.3 Transfert intramoléculaire d'allyle

Suite à l'optimisation du transfert intramoléculaire de vinyle, nous avons transposé les conditions optimales au transfert intramoléculaire d'allyle sans problèmes (Schéma 24). Les

conditions optimisées ont permis de récupérer le produit **3.03** dans un rendement de 84%. Ce rendement compétitionne favorablement avec le rendement de 85% obtenu en utilisant la triéthyleborane pour initier la réaction.

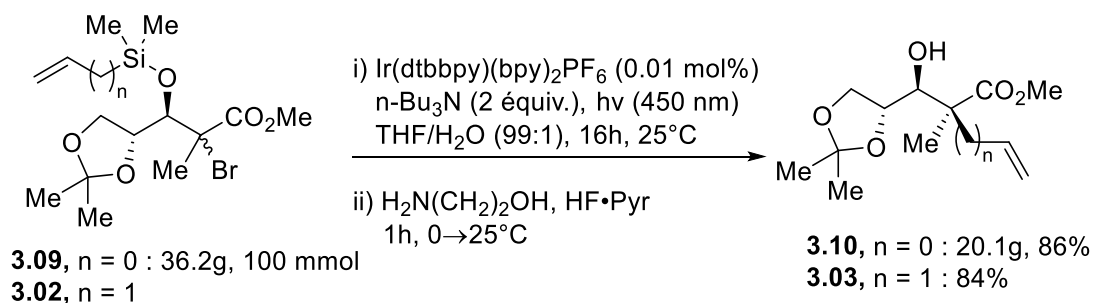


Schéma 24 : Conditions optimales pour le transfert intramoléculaire d'allyle

### 3.2.4 Rôle de l'eau dans la réaction

Nous avons montré qu'une petite quantité d'eau comme co-solvant avait un effet bénéfique sur le rendement et la reproductibilité. D'autres groupes ont observés des effets similaires,<sup>73</sup> mais aucune explication n'est donnée. Une des hypothèses pour le rôle de l'eau est de décomposer l'intermédiaire cyclique **3.14**, pour donner **3.15**, observé en RMN  $^1\text{H}$  et par spectrométrie de masse haute résolution (Schéma 25)

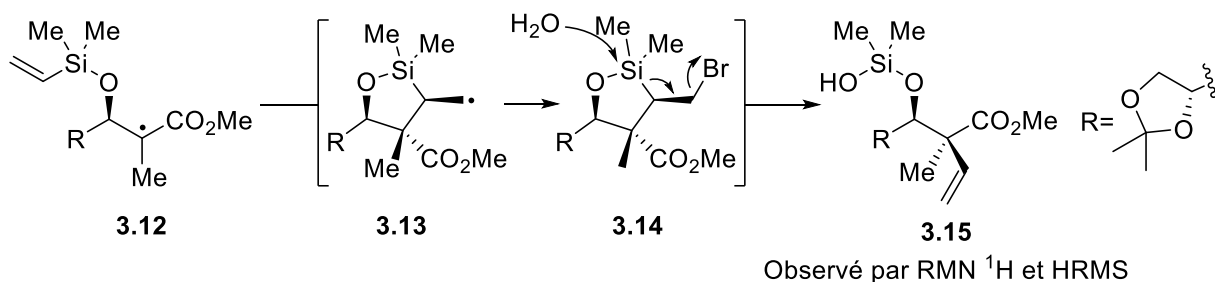


Schéma 25 : Rôle de l'eau dans le transfert intramoléculaire de vinyle.

Le bromure cyclique **3.14** étant potentiellement instable dans les conditions, la décomposition contrôlée de celui-ci en présence d'eau permet d'expliquer l'augmentation du rendement. La faible quantité d'eau dans le milieu semble optimale, une trop grande quantité a l'effet observé en début d'optimisation, soit la dégradation du produit de départ pour générer

l'époxyde **3.11**. Le mélange 99:1 THF/H<sub>2</sub>O semble donc être un bon compromis pour permettre la décomposition de l'intermédiaire cyclique sans toucher au produit de départ.

### **3.2.5 Et<sub>3</sub>B et Catalyse photorédox : Comparaison**

À la suite du développement et à l'optimisation du transfert intramoléculaire d'allyle et de vinyle utilisant la catalyse photorédox, il est intéressant de comparer les deux méthodes. La triéthylborane à l'avantage de n'être ni toxique, ni dangereuse pour l'environnement, surtout en comparaison avec les catalyseurs d'iridium que nous utilisons. Bien que le caractère pyrophorique de la triéthylborane soit grandement diminué en solution, cette propriété rend la triéthylborane peu attrayante, surtout sur de grandes échelles. De plus, en pratique, la triéthylborane doit être ajoutée lentement au milieu réactionnel avec une pompe-seringue en présence d'air.<sup>48</sup> Le montage réactionnel n'est donc pas trivial à utiliser et la quantité d'air dans le milieu réactionnel doit être bien contrôlée pour que l'activation soit optimale. La mise à l'échelle de cette réaction est donc plus difficile, surtout au niveau de l'ajustement du débit d'air. Finalement, dans le cas du transfert intramoléculaire d'allyle et de vinyle, plus d'un équivalent de triéthylborane est nécessaire pour amener la réaction à complétion, ce qui génère une grande quantité de déchets.

Bien que l'iridium soit loin d'être "vert", l'utilisation d'aussi faibles quantités (0.01 mol%) diminue grandement l'impact environnemental de notre méthodologie. La réaction n'est pas sensible à l'humidité et le montage réactionnel est trivial, tous les réactifs sont mélangés et irradiés avec de la lumière bleue pour 16h. À la fin de la réaction, une simple filtration sur silice permet de facilement séparer la tributylamine non réagie et le produit. La tributylamine récupérée peut être distillée et utilisée de nouveau. La réaction catalysée par l'Ir(III) étant complètement homogène, celle-ci peut être faite en débit continu.

## **3.3 Transfert intramoléculaire en débit continu**

La chimie en débit continu présente plusieurs avantages, dont la suppression des effets d'échelle, ce qui rend la mise à l'échelle de réactions beaucoup plus facile. Le ratio surface/volume est très grand, donc les échanges de chaleurs sont beaucoup plus rapides. Finalement, la pénétration de la lumière est beaucoup plus efficace. donc l'efficacité des

réactions photochimiques est augmentée.<sup>74</sup> Le temps de réaction en débit continu est défini par le temps de résidence. Dans le cas d'une réaction photochimique, le temps de résidence est défini par le temps d'exposition du milieu réactionnel à la lumière. Celui-ci est facilement calculé en divisant le volume du réacteur par le débit.

Afin d'explorer la possibilité d'effectuer nos réactions de transfert intramoléculaire de vinyle et d'allyle en débit continu, un montage simple a été construit. Un système utilisant des tubes de polytétrafluoroéthylène (PTFE) provenant d'un appareil de purification automatique de type Biotage® pour un volume de 1 mL a été utilisé. Les réactifs sont simplement mélangés dans une seringue et ceux-ci sont pompés à l'aide d'une pompe-seringue dans les tubes exposés à la lumière (Figure 12).



Figure 12 : Montage construit pour la catalyse photorédox en débit continu

Initialement, les conditions optimisées pour la *batch* ont été utilisées et la réaction est complète suite à un temps de résidence du milieu réactionnel dans les tubes de 30 minutes. Dans ces conditions, le rendement de produit isolé est le même que ce qui est obtenu en *batch* pour le transfert de vinyle (86%) et d'allyle (84%). En augmentant la charge catalytique de 0.01 mol% à 0.25 mol%, le temps de résidence a pu être diminué à moins de 10 minutes sans problèmes sur une échelle de plus de 5 mmol. Ces résultats prometteurs laissent entrevoir la possibilité de profiter de l'expertise du département de chimie en débit continu. Les appareils disponibles pourraient permettre l'optimisation de la réaction sur grande échelle en débit continu.



### 3.4 Mécanisme proposé pour le transfert intramoléculaire

Le mécanisme que nous proposons pour le transfert intramoléculaire de vinyle et d'allyle est une chaîne radicalaire (Figure 13). L'Ir(III)\* réagit avec l'amine tertiaire pour générer une espèce d'Ir(II). Cette espèce est ensuite engagée dans un transfert monoélectronique pour générer un radical anion (non illustré) qui fragmente pour générer le radical **3.12**. Une fois le radical en  $\alpha$  de l'ester généré (**3.12**), le mécanisme que nous proposons est identique à ce qui a été proposé initialement.<sup>68</sup> Une cyclisation 5-*exo-trig* génère le radical primaire **3.13** qui, suite au transfert d'atome, donne le bromure **3.14** et propage la chaîne radicalaire. Un traitement en présence de fluorure permet de cliver l'éther silylé pour donner le produit final **3.10**.

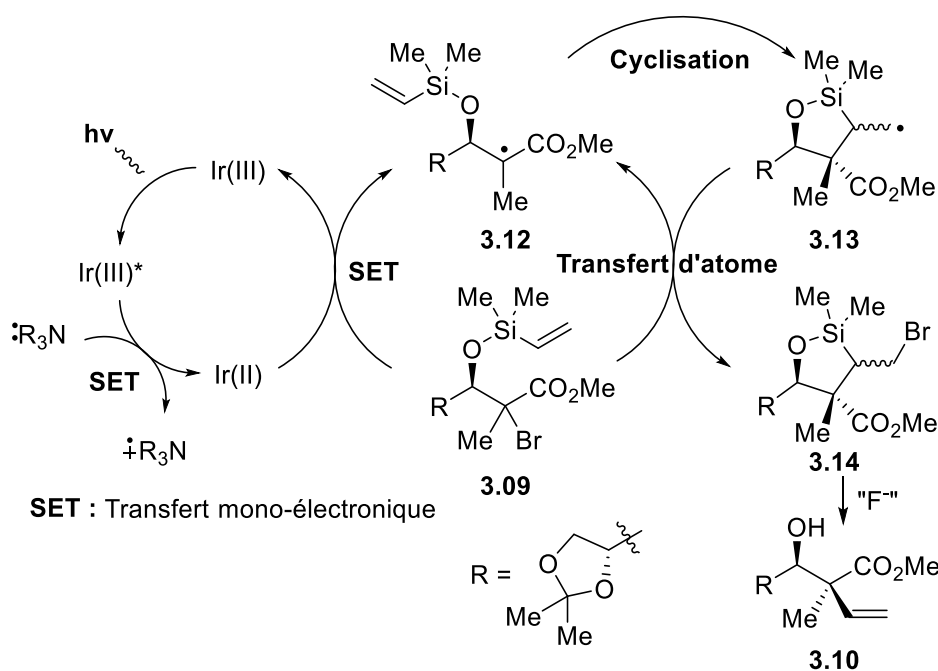


Figure 13 : Mécanisme proposé pour le transfert de vinyle intramoléculaire initié par la catalyse photorédox

Dans le cas du transfert intramoléculaire d'allyle, le mécanisme proposé est très similaire, mais la cyclisation initiale est de type 7-*endo-trig* (Schéma 26). Dans ce cas, nous avons été en mesure d'observer un intermédiaire qui pourrait correspondre au bromure cyclique. En effet, avant le parachèvement de la réaction, aucun signal correspondant à une oléfine n'est observé par RMN  $^1\text{H}$ . Par contre, deux signaux correspondant à  $\text{H}_a$  peuvent être observés dans un ratio d'environ 1.2:1 dans les environs de 5 ppm. Ces signaux correspondent probablement

à un mélange diastéréomérique de bromure **3.16**. Ce bromure cyclique à 7 membres semble être beaucoup plus stable que le bromure cyclique à 5 membres (**3.14**) dans les conditions réactionnelles.

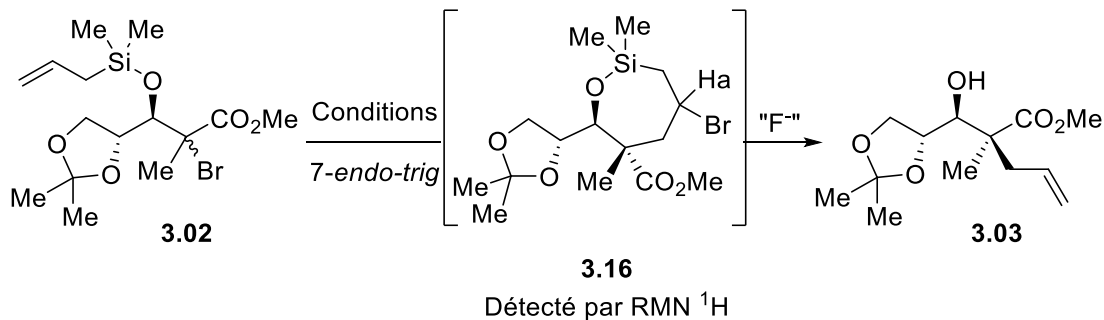


Schéma 26 : Structure de l'intermédiaire cyclique à 7 membres formé lors du transfert intramoléculaire d'allyle

L'observation des bromures diastéréomériques s'accorde bien avec les observations faites par Martin Duplessis, étudiant à la maîtrise qui a initialement développé le transfert intramoléculaire de vinyle et d'allyle.<sup>75</sup> Il a observé les bromures cycliques et les a réduits pour isoler et caractériser les intermédiaires cycliques. Suite à la réduction du mélange diastéréomérique de bromures, un seul produit réduit est obtenu.

Il serait intéressant d'exploiter l'utilisation de ce bromure secondaire dans d'autres réactions que la simple réduction. Ceci pourrait mener à la génération rapide de complexité, puisqu'un centre quaternaire et un centre tertiaire pourraient être générés en une seule opération (Schéma 27). Une oxydation de Tamao-Flemming sur l'éther silylé pourrait générer l'alcool primaire correspondant.

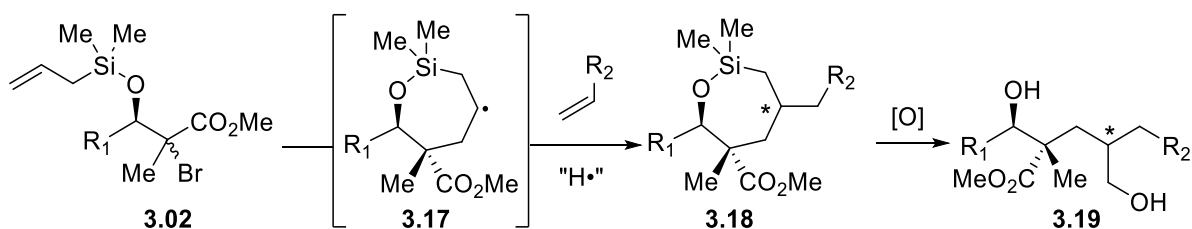


Schéma 27 : Valorisation de l'intermédiaire cyclique pour la génération de complexité

### 3.4.1 Origine de la sélectivité pour le transfert intramoléculaire de vinyle

Dans le système, les règles de Baldwin<sup>76</sup> et de Beckwith<sup>77</sup> sont difficiles à invoquer. La présence d'un atome de la troisième rangée (Si) fait en sorte que les contraintes stériques et stéréoélectroniques peuvent rendre favorables des cyclisations défavorisées selon ces règles. Plusieurs systèmes semblables à **3.09** ont été étudiés et la cyclisation *5-exo-trig* est systématiquement obtenue.<sup>78</sup> L'effet  $\beta$  du silicium, est systématiquement invoqué pour rationaliser la sélectivité pour la cyclisation *5-exo-trig*.<sup>79</sup> Cet effet est essentiellement une stabilisation par hyperconjugaison de cations ou de radicaux en position  $\beta$  d'un atome de silicium. Le problème que nous avons avec l'explication est que, selon nous, elle ne s'applique pas tout à fait avec le transfert de vinyle. L'état de transition de réactions radicalaires étant généralement tôt, la densité de spin devrait être, à ce point, encore très présente en  $\alpha$  de l'ester. Ainsi, à quel point est-ce que de l'effet  $\beta$  ou l'effet  $\alpha$  du silicium stabiliserait un radical à l'état de transition, si celui-ci est encore très délocalisé en  $\alpha$  de l'ester? De plus, l'alignement orbitalaire entre le lien C-Si et la SOMO à l'état de transition devrait être très faible, voire inexistant, puisque ces orbitales sont à 90° l'une de l'autre. Finalement, la stabilisation d'un radical alkyle en  $\alpha$  du silicium est similaire à la stabilisation d'un radical alkyle en  $\beta$  du silicium. Ainsi, le radical en formation en  $\alpha$  du silicium dans une cyclisation *6-endo-trig*<sup>78a</sup> devrait être aussi bien stabilisé qu'un radical primaire en formation dans une cyclisation *5-exo-trig*.

Nous n'avons trouvé aucun exemple de réaction similaire à la nôtre où la cyclisation *6-endo-trig* était favorisée. Des exemples de réarrangements 1,2 du silicium de produits de cyclisation *5-exo-trig* ont été rapportés dans la littérature.<sup>80</sup> Cependant, il a été montré que ce type de réarrangement sur un substrat possédant des caractéristiques similaires au nôtre ne procédait qu'à haute température élevée, ce qui nous porte à croire que ce mécanisme n'opère pas dans notre système.<sup>81</sup>

Afin de mieux comprendre les fins détails mécanistiques du transfert intramoléculaire de vinyle, nous avons initié une étude DFT. Les calculs ont été réalisés avec l'aide de Michel Prévost, chercheur associé dans le laboratoire.

### 3.5 Étude DFT du transfert intramoléculaire radicalaire

L'étude DFT a été réalisée avec un niveau de théorie BHandHLYP/TZVP, qui est bien adapté pour la modélisation d'intermédiaires radicalaires a été utilisé.<sup>82</sup> Le modèle PCM (*Polarizable Continuum Model*) a été appliqué pour estimer les effets de solvant du toluène à 0 °C, conditions utilisées pour le transfert intramoléculaire en présence de triéthylborane. Les calculs ont aussi été faits dans le THF et les résultats (non montrés) sont très similaires à ceux obtenus dans le toluène. Dans tous les cas, l'énergie libre de Gibbs relative à l'*alpha*-bromo ester est utilisée. Afin de simplifier les calculs, le groupement acétonide de **3.09** est changé pour un groupement *iso*-propyle.

#### 3.5.1 Transfert de vinyle : États de transitions menant aux produits 2,3-*syn* et 2,3-*anti*

Dans un premier temps, un clivage homolytique du lien C-Br de génère le radical tertiaire **3.20**, délocalisé dans l'ester. Ce radical adopte une conformation minimale en énergie permettant la minimisation de la tension allylique ( $A^{1,3}$ ), de la forme énol du radical (Figure 14).

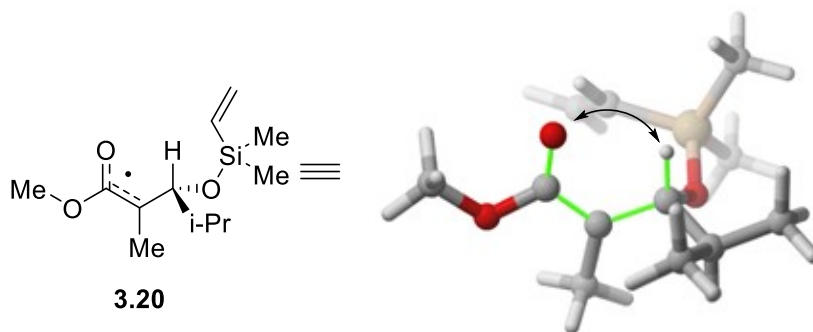


Figure 14 : Radical **3.20** dans sa conformation de plus basse énergie minimisant  $A^{1,3}$

L'intermédiaire **3.20** peut ensuite cycliser de façon intramoléculaire par un état de transition 5-*exo-trig* pour donner le produit de cyclisation 2,3-*syn* prédit ou 2,3-*anti* minoritaire. Les états de transition de plus basses énergies menant au produit majoritaire 2,3-*syn* (**3.21**) et minoritaire 2,3-*anti* (**3.22**) ont été calculés (Schéma 28).

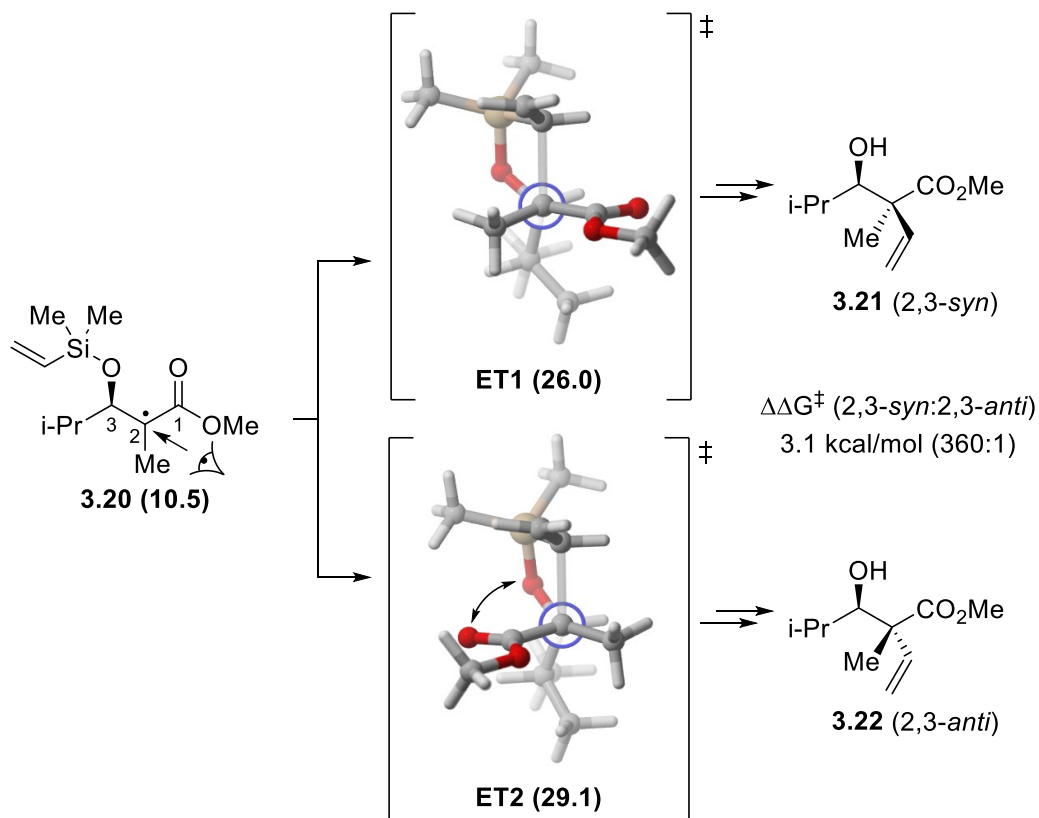


Schéma 28 : États de transitions menant aux produits de transfert 2,3-*syn* et 2,3-*anti* (E (kcal/mol) dans le toluène à 0 °C entre parenthèse)

Ces deux états de transition à 5 membres adoptent une conformation enveloppe mettant le groupement *iso*-propyle en position pseudo-équatoriale.<sup>83</sup> La structure de **ET1** permet, comme pour le radical non cyclisé **3.20**, de minimiser  $A^{1,3}$ . De plus, **ET1** profite de la minimisation du dipôle et de la maximisation de l'hyperconjugaison. Dans le cas de **ET2**, menant au produit 2,3-*anti*,  $A^{1,3}$  n'est plus minimisée, tout comme le moment dipolaire, ce qui vient déstabiliser cet état de transition.<sup>82d</sup> Le  $\Delta\Delta G^\ddagger$  calculé de 3.1 kcal/mol entre **ET1** et **ET2** correspond très bien avec les résultats expérimentaux obtenus (>20 :1), soit à une sélectivité de 300 :1 en faveur du produit 2,3-*syn* (**3.21**).

### 3.5.2 Chemins réactionnels 5-*exo-trig* ou 6-*endo-trig* pour la cyclisation

#### 3.5.2.1 Effet $\beta$ du silicium

Afin de rationaliser la sélectivité pour la cyclisation 5-*exo-trig*, les états de transitions pour les cyclisations 5-*exo-trig* et 6-*endo-trig* ont été examinée (Schéma 29). Les produits de la cyclisation radicalaire ont aussi été modélisés ainsi que les états de transitions pour les transferts d'atomes menant aux bromures cycliques **3.24** et **3.26**. Les calculs montrent que l'état de transition pour la cyclisation 5-*exo-trig* (**ET3**) est de plus basse énergie que la cyclisation 6-*endo-trig* (**ET4**). De plus, l'énergie du radical secondaire issu de la cyclisation 6-*endo-trig* est de plus basse énergie que le radical primaire issu de la cyclisation 5-*exo-trig*. Ces résultats montrent que la réaction est fort probablement sous contrôle cinétique.

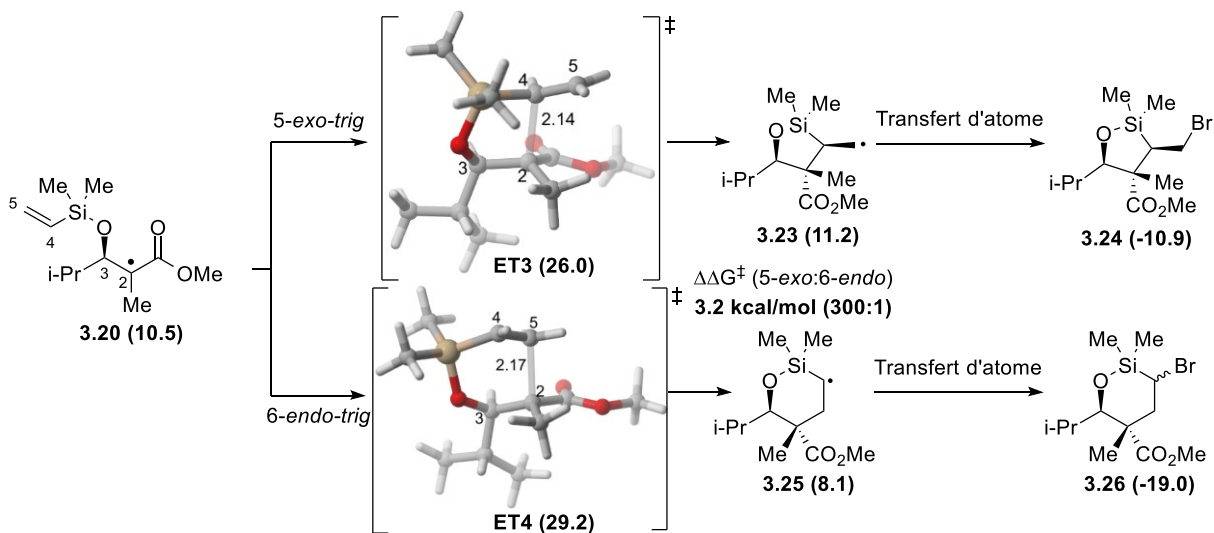


Schéma 29 : Chemin réactionnel 5-*exo-trig* et 6-*endo-trig*. (E(kcal/mol) dans le toluène à 0 °C entre parenthèse)

Suite à l'analyse des données des calculs, nous n'avons trouvé aucune évidence permettant de supporter l'hypothèse initiale stipulant que l'effet  $\beta$  du silicium contrôlait la sélectivité. Toutes les stabilisations par des effets orbitaux que nous avons trouvées dans l'analyse des NBO (*Natural Bonding Orbital*) dans **ET3** pouvait aussi être retrouvées dans **ET4**. Cette observation suggère donc fortement que l'origine de la sélectivité ne provient pas d'une interaction orbitale présente dans un des états de transition. Il avait été proposé que des effets géométriques pourraient défavoriser la cyclisation 6-*endo-trig*. Nous avons donc analysé les

composantes géométriques de chacun des états de transitions calculés (**ET3** et **ET4**) afin de trouver une explication permettant de rationaliser la sélectivité pour la cyclisation *5-exo-trig*.

### 3.5.2.2 Effets géométriques et électroniques

Les calculs montrent que l'angle d'attaque ( $\Theta$ ) du radical sur le vinylsilane dans la cyclisation *5-exo-trig* est d'environ  $112^\circ$  (Figure 15A). À l'opposé, l'angle d'attaque ( $\Theta$ ) du radical sur le vinylsilane dans la cyclisation *6-endo-trig* est d'environ  $104^\circ$  (Figure 15B). Afin d'estimer l'angle d'addition optimal d'un radical tertiaire sur un vinylsilane, un système bimoléculaire similaire au nôtre a été modélisé par Michel Prévost. Pour la cyclisation *5-exo-trig*, les résultats montrent que l'angle d'attaque  $\Theta$  intermoléculaire optimal se situe à environ  $110^\circ$  (Figure 15C), soit très près de la valeur calculée pour la cyclisation correspondante ( $111.5^\circ$ , Figure 15A). L'écart est toutefois relativement grand pour l'état de transition de la cyclisation *6-endo-trig* où l'angle optimal intermoléculaire est de  $113^\circ$  (Figure 15D) alors que l'angle calculé pour la cyclisation est de  $103.5^\circ$  (Figure 15B).

Il est intéressant de noter que l'addition intermoléculaire du radical à la position terminale du vinylsilanol est favorisée par rapport à l'addition sur la position interne par  $8.1$  kcal/mol (Figure 15C et D). Ce résultat très intéressant, puisque l'addition sur la position terminale de vinylsilanol correspond à la cyclisation *6-endo-trig*. Ce résultat pointe vers une tension de cycle importante qui augmenterait significativement l'énergie de l'état de transition de la cyclisation *6-endo-trig* pour le transfert intramoléculaire de vinyle.

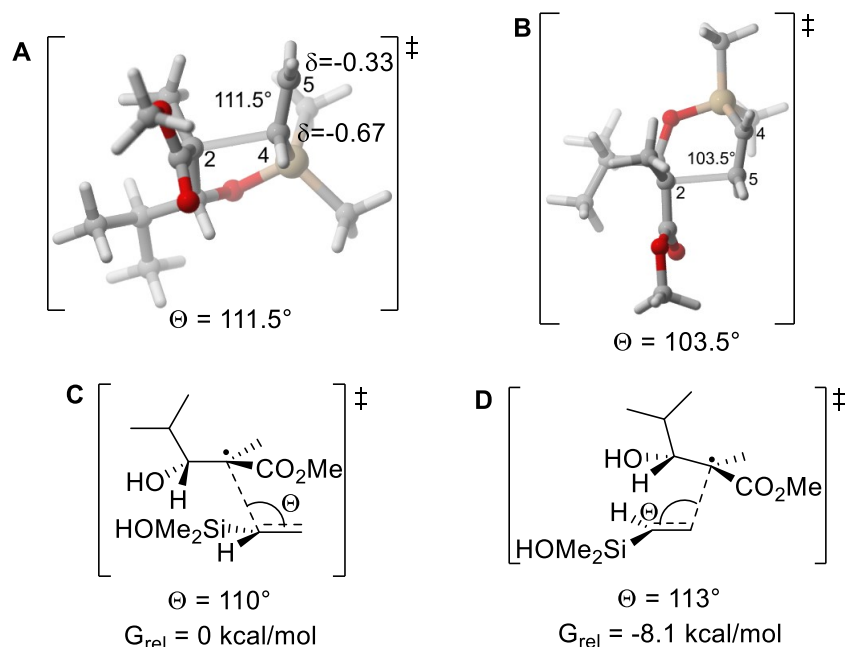


Figure 15 : Comparaison de l'angle d'attaque pour la cyclisation (A et B) et l'équivalent bimoléculaire (C et D)

Finalement, nous proposons que le radical pauvre en  $\alpha$  de l'ester pourrait avoir une préférence à interagir avec la position du vinylsilane la plus riche en électrons. Le carbone 4 impliqué dans la cyclisation *5-exo-trig* est plus riche en électrons ( $\delta -0.67$ ) que le carbone terminal 5 du vinylsilane ( $\delta -0.33$ ). La charge négative plus importante sur le carbone pourrait permettre d'apporter une meilleure stabilisation du radical à l'état de transition **ET3**.

Ces effets (géométriques et électroniques) que nous invoquons pour expliquer la sélectivité sont difficile à quantifier, mais ils vont dans le même sens et favorisent la cyclisation *5-exo-trig*. Combinés, ils permettent de rationaliser l'excellente sélectivité observée pour la cyclisation *5-exo-trig*, sans utiliser l'effet  $\beta$  du silicium.

### 3.5.2.3 Transfert d'atome

Une fois les intermédiaires **3.23** et **3.25** formés, ceux-ci s'engagent dans une réaction de transfert d'atome pour propager la chaîne radicalaire. Les transferts d'atomes sont typiquement beaucoup plus rapides que les cyclisations<sup>84</sup> et les résultats computationnels vont dans ce sens. Une étude computationnelle du transfert d'atome plus approfondie est en cours dans le laboratoire, afin de confirmer cette hypothèse.



### 3.5.3 Sélectivité pour le transfert d'allyle intramoléculaire

Dans le cas de cyclisations d'allyle intramoléculaires où il peut y avoir compétition entre une cyclisation *6-exo-trig* et *7-endo-trig*, la *6-exo-trig* est généralement favorisée selon les règles de Baldwin et Beckwith. Il a été observé expérimentalement que l'incorporation du silicium change la sélectivité<sup>85</sup> pour favoriser la cyclisation *7-endo-trig*, bien qu'il ait été observé que des effets de substitution peuvent changer la sélectivité observée.<sup>86</sup> Dans ce type de cyclisation, la taille du cycle pourrait permettre suffisamment de liberté conformationnelle pour permettre un alignement entre l'orbitale  $\sigma_{C-Si}$  et la SOMO à l'état de transition. Cet alignement (hyperconjugaison) est impossible dans la cyclisation *6-exo-trig*, ce qui explique la sélectivité observée. La même étude réalisée pour le transfert intramoléculaire de vinyle a été réalisée pour le transfert d'allyle.

### 3.5.4 Transfert d'allyle : États de transitions menant aux produits 2,3-*syn* et 2,3-*anti*

Le radical tertiaire **3.27** s'engage dans une cyclisation intramoléculaire de type *7-endo-trig* menant au produit de transfert 2,3-*syn* ou 2,3-*anti* (Schéma 30). **ET5** menant au produit 2,3-*syn* est de plus basse énergie que l'état de transition **ET6** menant au produit 2,3-*anti*. Le  $\Delta\Delta G^\ddagger$  calculé de 4.7 kcal/mol prédit un ratio beaucoup plus grand que 1000:1 en faveur de **ET5**, menant au produit 2,3-*syn* (**3.28**), ce qui est en accord avec les données expérimentales (>20:1).

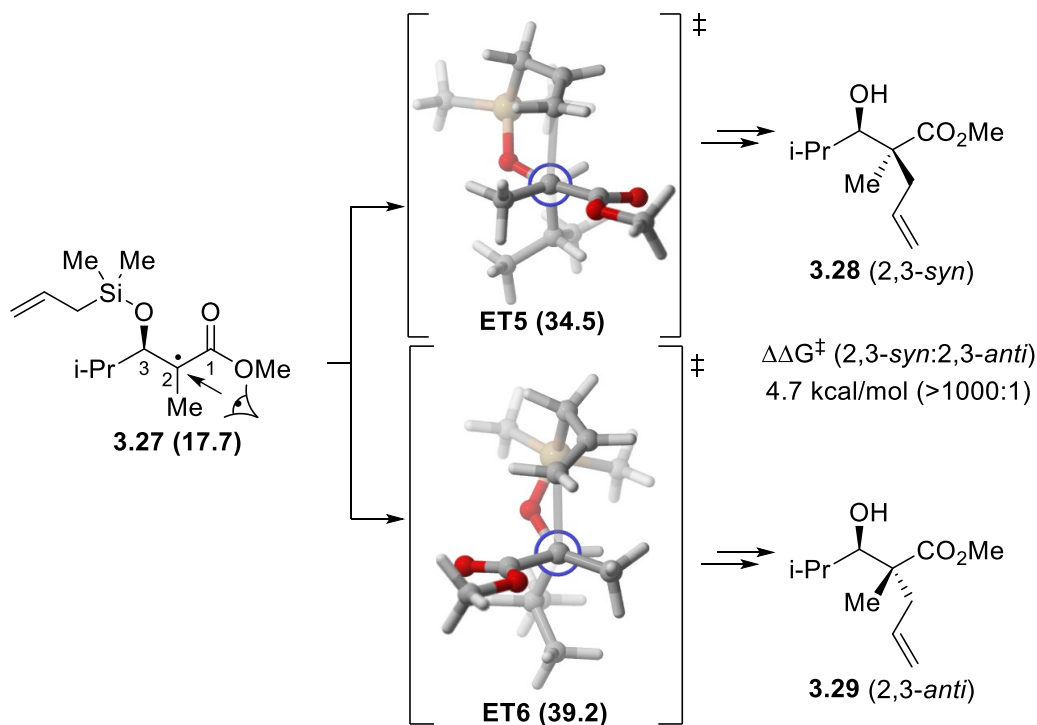


Schéma 30 : États de transitions menant aux produits de transfert 2,3-*syn* et 2,3-*anti* (E(kcal/mol) dans le toluène à 0 °C entre parenthèse)

### 3.5.5 Chemins réactionnels 7-*endo-trig* ou 6-*exo-trig* pour la cyclisation

L'étude mécanistique du transfert d'allyle s'est poursuivie avec la comparaison entre les cyclisations 7-*endo-trig* et 6-*exo-trig* (Schéma 31). Tous les intermédiaires et états de transitions sauf le bromure cyclique du chemin réactionnel 7-*endo-trig* sont de plus basse énergie que leurs analogues du chemin réactionnel 6-*exo-trig*. La réaction est fort probablement sous contrôle cinétique, avec la différence d'énergie entre **ET7** et **ET8** correspondant à ce qui est observé expérimentalement (>20:1).

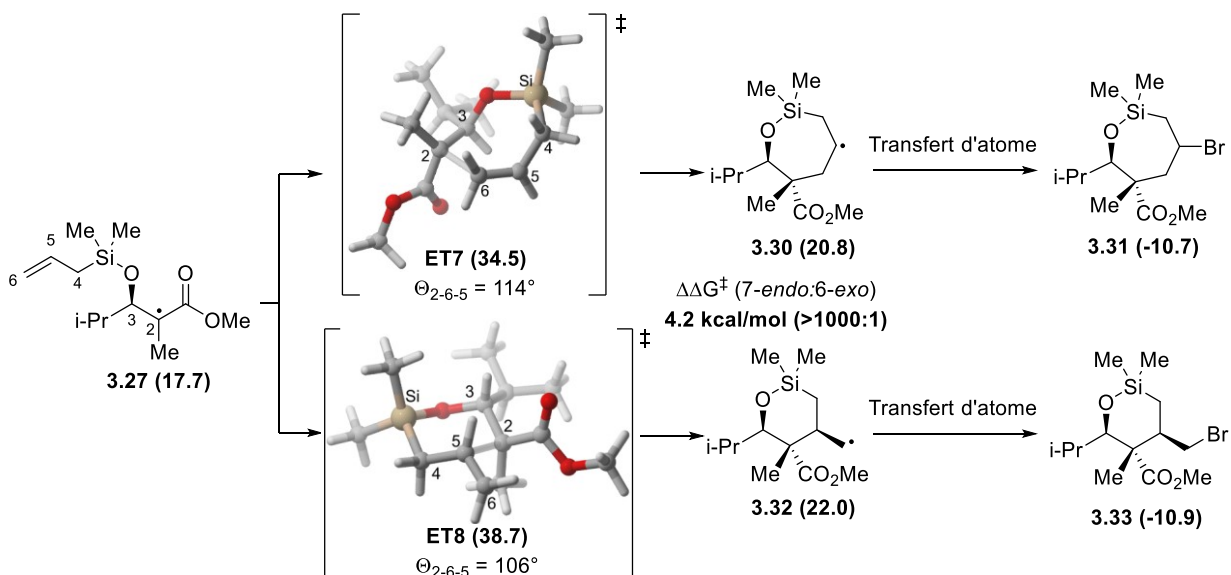


Schéma 31 : Chemin réactionnel 7-endo-trig et 6-exo-trig (E(kcal/mol) dans le toluène à 0 °C entre parenthèse)

L'analyse des états de transition des cyclisations **ET7** et **ET8** montre que l'angle d'attaque du radical sur la double liaison est très similaire dans les deux cas (114° et 106° respectivement). De plus, un alignement presque parfait entre l'orbitale  $\sigma_{C4-Si}$  et l'orbitale p portant le radical (C5) permet la stabilisation du radical en formation par hyperconjugaison. Les calculs montrent que cette interaction  $\sigma_{C4-Si} \rightarrow n^*_5$  apporte une stabilisation de l'état de transition de plus de 9 kcal/mol. Aucune interaction similaire n'est observée pour la cyclisation 6-endo-trig (**ET8**).

De plus, les angles d'addition du radical sur l'allylsilane sont semblables à la valeur estimée pour la réaction bimoléculaire identique (résultat non illustré). Ainsi, pour la cyclisation 7-endo-trig, l'angle optimal calculé pour la réaction bimoléculaire est de 117° alors que pour la cyclisation 6-exo-trig, il est de 106°. L'écart dans les deux cas est très similaire, le facteur géométrique joue donc probablement un rôle beaucoup moins important dans la sélectivité pour la cyclisation 7-endo-trig. Finalement, de la même façon que pour le transfert de vinyle, l'addition du radical se fait à la position terminale 6 plus riche en électron ( $\delta$  -0.68) que la position interne 5 ( $\delta$  -0.33). Contrairement au transfert de vinyle, la sélectivité de cyclisation lors du transfert d'allyle provient majoritairement de la stabilisation de **ET7** par hyperconjugaison.

### 3.6 Conclusion

Une méthode utilisant la catalyse photorédox pour promouvoir le transfert intramoléculaire de vinyle et d'allyle a été développée. L'optimisation a permis de trouver que seulement 0.01 mol% du catalyseur d'iridium permet de récupérer le produit désiré de façon reproductible sur des échelles de plus de 100 g. Cette méthodologie est particulièrement intéressante considérant la grande utilité synthétique de ces intermédiaires portant un centre quaternaire. Aussi, la réaction pouvait être faite en débit continu dans un petit réacteur que nous avons fabriqué. Il serait intéressant d'explorer les opportunités que les bromures cycliques ont à offrir dans la construction de multiples centres chiraux en une seule étape. Il serait aussi intéressant de voir si d'autres groupements que le vinyle et l'allyle pourraient être transférés utilisant cette méthodologie.

Une étude DFT a permis de rationaliser l'origine de la sélectivité pour le produit 2,3-*syn*. L'étude a déterminé que pour le transfert de vinyle, la sélectivité pour la cyclisation 5-*exo-trig* est d'origine majoritairement géométrique. À l'opposé, la sélectivité pour la cyclisation 7-*endo-trig* concorde bien avec la proposition mécanistique stipulant que l'effet  $\beta$  du silicium joue un rôle important.

# Chapitre 4 Synthèse d'analogues de nucléoside portant un oxygène en position C2'

## 4.1 Mise en contexte

Les résultats biologiques intéressants obtenus pour la librairie ciblée d'ANs portant un centre quaternaire et un fluor en position C2' (LCB-2187, chapitre 2) nous ont motivés à continuer nos efforts dans le développement de nouveaux analogues. La synthèse d'analogues de nucléosides portant un oxygène et un centre quaternaire en position C2' et C3' a donc été entreprise (Figure 16).

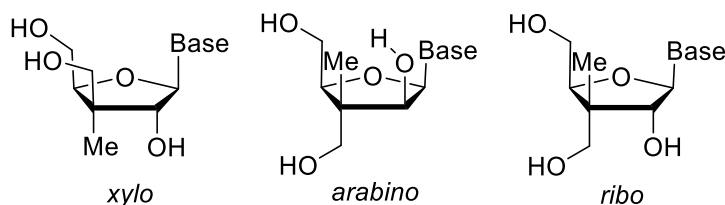


Figure 16 : Synthèse d'ANs portant un oxygène en position C2'

Précédemment, les ANs de type *arabino*- et *ribo*- portant un OH en position C2' (**4.01**) ont été préparés par deux approches dans notre laboratoire.<sup>87</sup> La première approche est basée sur la dihydroxylation d'un glycal **4.02** alors que la seconde passe par l'addition d'un Grignard vinylique sur un aldéhyde **4.03** suivi d'une ozonolyse. Ces réactions se font toutefois avec de faibles diastéréosélectivités, ce qui mène à des analyses et à des séparations difficiles (Schéma 32).

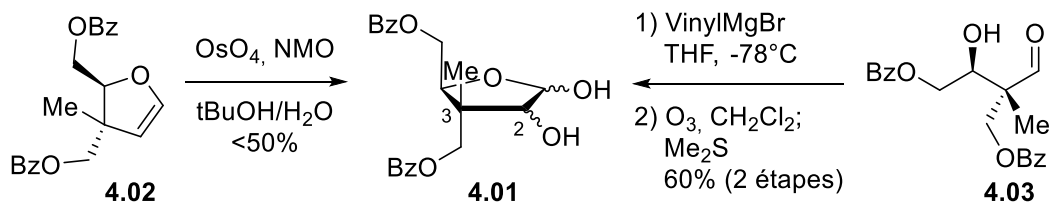


Schéma 32 : Précédentes préparation d'ANs possédant un hydroxyle et un centre quaternaire en positions C2' et C3'

Deux exemples de préparation de furanose portant un centre quaternaire ont été publiés dans la littérature. À partir du (D)-glucose, le groupe de Tadano a préparé le furanose **4.04** en 11 étapes en utilisant un réarrangement de Claisen pour générer le centre quaternaire.<sup>88</sup> Aussi à partir du (D)-glucose, le groupe de Hart a préparé l'intermédiaire **4.05** en 12 étapes.<sup>89</sup> Le centre quaternaire est généré par addition conjuguée de méthyllithium sur une nitroénone.

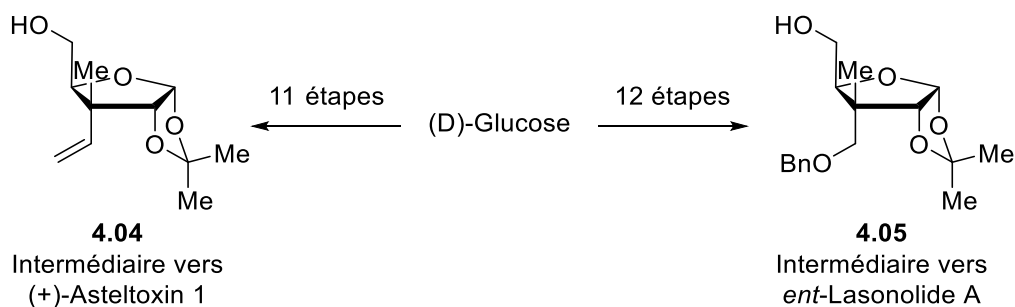


Schéma 33 : Synthèse de furanose portant un centre quaternaire

Ces exemples sont intéressants, mais n'offrent aucune possibilité pour la diversification et plusieurs étapes sont nécessaires pour obtenir le furanose protégé. Le groupe de Tadano a montré que leur réarrangement de Claisen est sensible, de petits changements sur le substrat résultant à des variations drastiques de sélectivités. Aucune synthèse stéréosélective de furanose de type *arabino* portant un centre quaternaire en position C3' n'a été trouvée dans la littérature. Une nouvelle voie de synthèse pour préparer les analogues de nucléosides ciblés a donc été mise sur pied.

## 4.2 Synthèse d'ANs portant un hydroxyle en C2'

### 4.2.1 *Alpha*-hydroxylation de l'aldéhyde 4.06

La première approche qui a été envisagée est inspirée par la synthèse des analogues fluorés en position C2' (Chapitre 2). En utilisant la même voie de synthèse mais en changeant NFSI pour une source d'oxygène électrophile, les analogues ciblés pourraient être préparés. Les  $\alpha$ -oxydations d'aldéhyde utilisant l'organocatalyse sont relativement bien connus dans la littérature, des méthodologies des groupes de MacMillan<sup>90</sup> et de Maruoka<sup>91</sup> ont été rapportées. Ces réactions permettent d'oxyder, de façon stéréosélective, des aldéhydes en présence de

différents agents oxydants. Comme point de départ, l'oxydation de l'aldéhyde **4.06** en présence d'une source d'oxygène électrophile a été étudiée (Schéma 34).

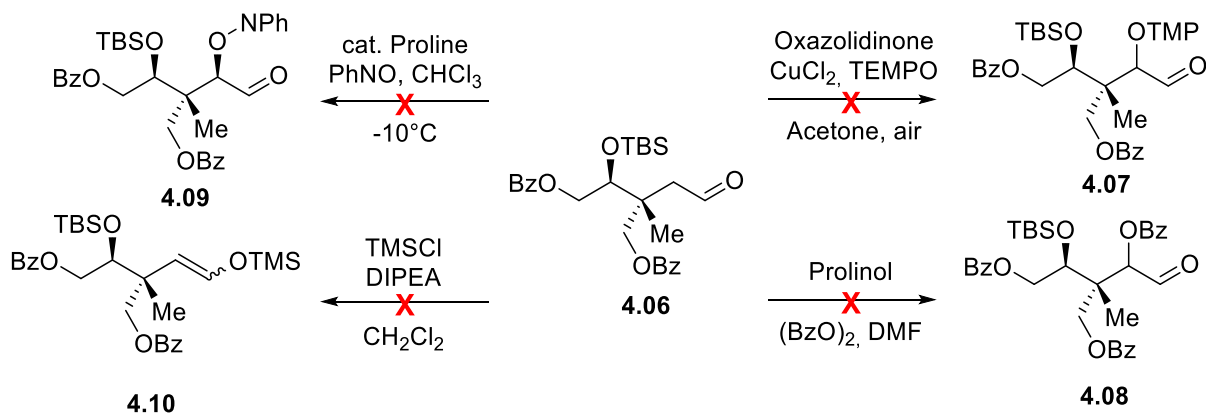


Schéma 34 : Réactions d'oxydation tentées pour générer l' $\alpha$ -hydroxylation d'aldéhydes

Dans les conditions utilisant le nitrosobenzène en présence de proline comme catalyseur, un mélange complexe de produits a été généré et aucun produit synthétiquement utile n'a pu être isolé, même après réduction de l'aldéhyde.<sup>90a</sup> Aucune réaction n'est observée dans les conditions développées par MacMillan utilisant le TEMPO.<sup>90b</sup> La nature très encombrée du TEMPO et le centre quaternaire présent sur **4.06** rend probablement la réaction très difficile puisque deux sites très encombrés doivent s'approcher. Dans ces conditions réactionnelles, le produit de départ est systématiquement récupéré (>80%) en plus de différents sous-produits non identifiés. L'oxydation en présence de peroxyde de benzoyle donne une faible conversion (<20%) en un produit qui semble être le bon. Les efforts pour améliorer la conversion ont tous échoués. Finalement, l'éther d'énol **4.10** a été ciblé, dans l'objectif de le mettre dans les conditions de Rubottom<sup>92</sup> ou de dihydroxylation. Cependant, les conditions testées pour préparer l'éther d'énol n'ont donné que le produit de départ ou des mélanges de sous-produits non-identifiés.

#### 4.2.2 Formation stéréosélective de cyanhydrine

Pendant sa maîtrise dans le laboratoire, Marie-Ève Waltz s'était intéressée à la valorisation des produits de transfert de vinyle intramoléculaire. En présence de cyanure de triméthylsilyle (TMSCN) et d'un acide de Lewis, la cyanhydrine pouvait être générée avec de bonnes sélectivités (Schéma 35).

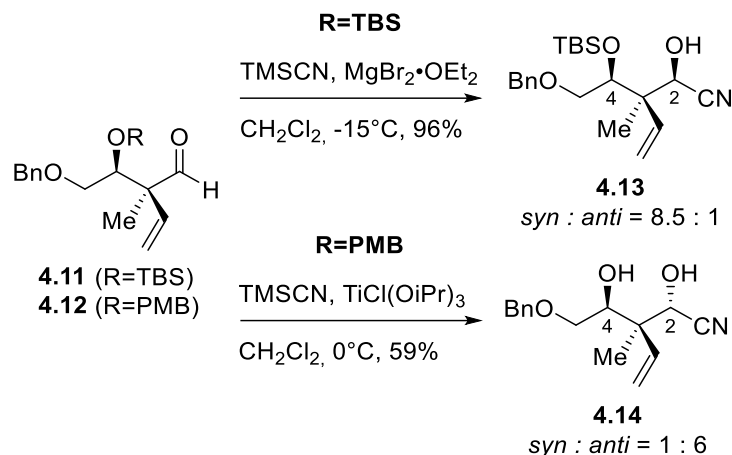


Schéma 35 : Formation stéréodivergente de cyanhydrine

L'utilisation du bromure de magnésium donne le produit 2,4-*syn* (**4.13**) dans un ratio de diastéréoisomères de 8:1 alors que l'utilisation de  $\text{TiCl}_3\text{OiPr}$  permet d'obtenir le produit 2,4-*anti* (**4.14**) dans un ratio de 1:6. La sélectivité est rationalisée par la formation d'un chélate à 7 membres entre l'aldéhyde et l'éther benzylique (**ET9**) (Figure 17).<sup>69, 93</sup> Dans le cas de la formation du produit 2,4-*anti*, un complexe formé avec deux équivalents de titane est proposé pour expliquer la diastéréosélectivité.<sup>69, 94</sup>

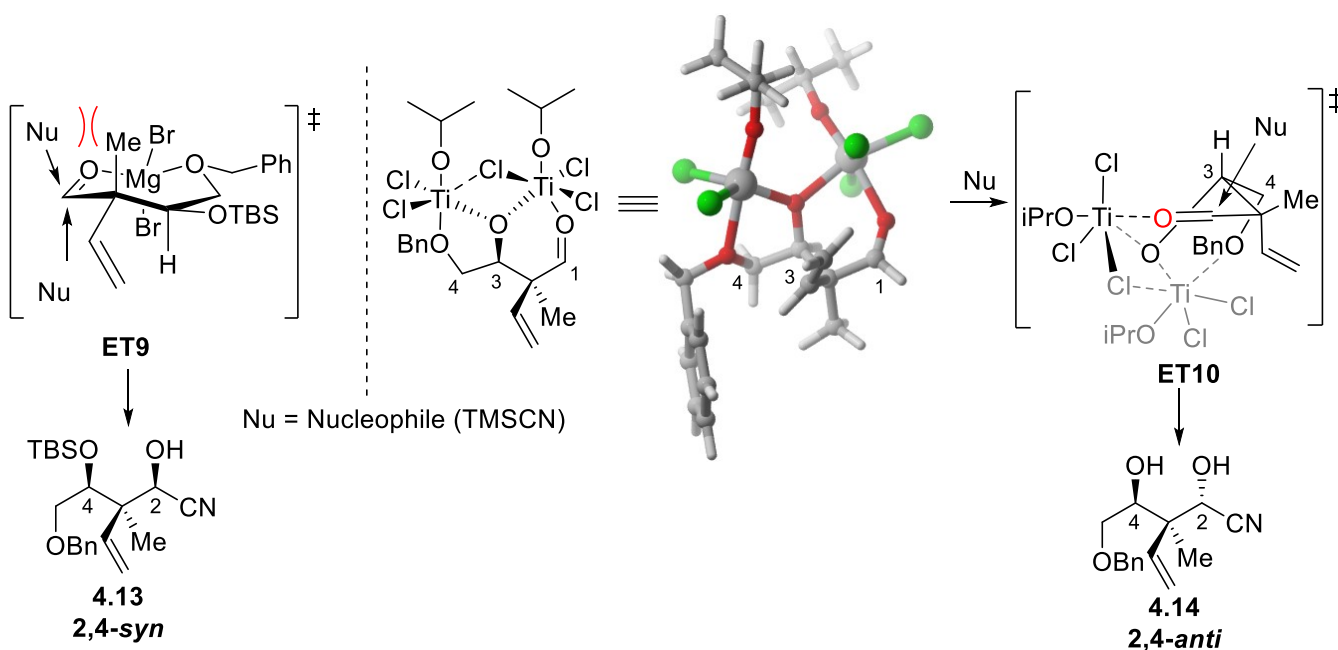


Figure 17 : États de transition proposés pour rationaliser la formation de **4.13** et **4.14**





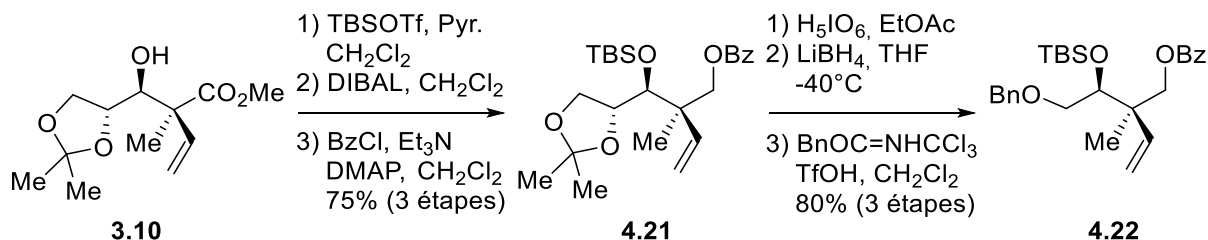


Schéma 37 : Préparation du benzoate **4.22**

À ce point, le clivage du benzoate suivi de l'oxydation de l'alcool primaire permet de générer l'aldéhyde **4.23**, possédant le centre quaternaire de configuration (*S*) (Schéma 38). L'aldéhyde **4.23** est converti en cyanhydrine avec une excellente sélectivité et un rendement presque quantitatif pour donner **4.13**. Afin de générer le centre quaternaire de configuration (*R*), **4.22** pourrait être soumis à des conditions d'ozonolyse pour générer l'aldéhyde **4.25**. Toutefois, en présence d'un groupement complexant supplémentaire, il est difficile de dire si la formation de la cyanhydrine **4.26** se ferait avec d'aussi bonnes sélectivités.

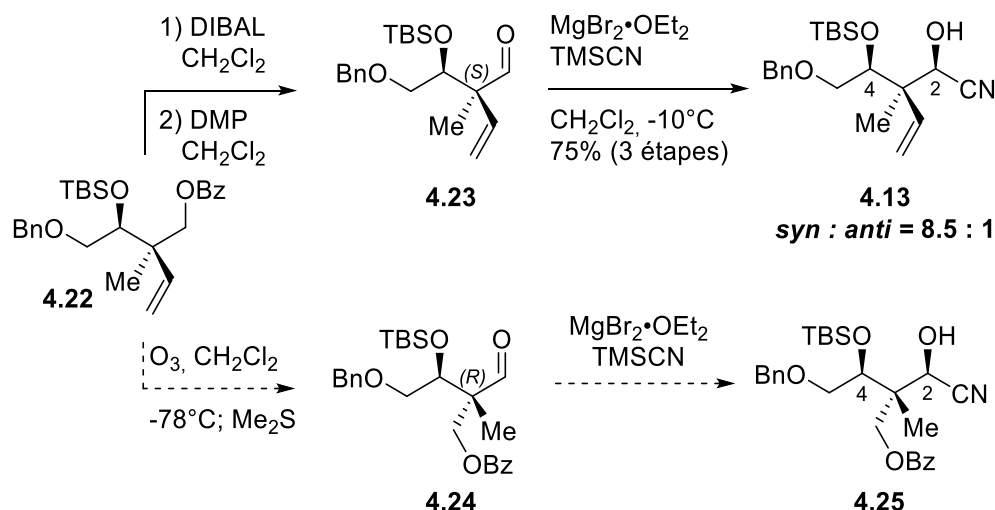


Schéma 38 : Effet de l'ajout d'un benzoate sur la sélectivité de formation de la cyanhydrine

### 4.3.2 Synthèse du dithioacétal **4.27**

La cyanhydrine **4.13** est protégée sous forme d'éther silylé et le nitrile est réduit en présence de DIBAL-H pour donner l'aldéhyde **4.26** (Schéma 39). Le dithioacétal **4.27** est obtenu dans un rendement de 40% en traitant directement l'aldéhyde **4.27** en présence de  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  et d'éthanethiol à  $-78^\circ\text{C}$ .

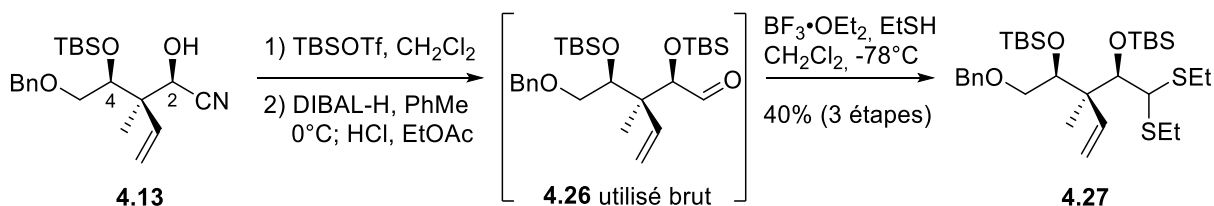


Schéma 39 : Conversion de la cyanhydrine en dithioacétal **4.28**

Il serait intéressant de pouvoir protéger la cyanhydrine avec un groupement protecteur benzyle, puisqu'il permettrait de simplifier la déprotection finale. Cependant, en conditions basiques, l'aldéhyde **4.23** provenant de la décomposition de la cyanhydrine est récupéré (>80%), suite au parachèvement (Schéma 40). En conditions acide, avec le trichloroacétimide de benzyle, le produit de départ est récupéré intact, même en présence d'un équivalent de TfOH.

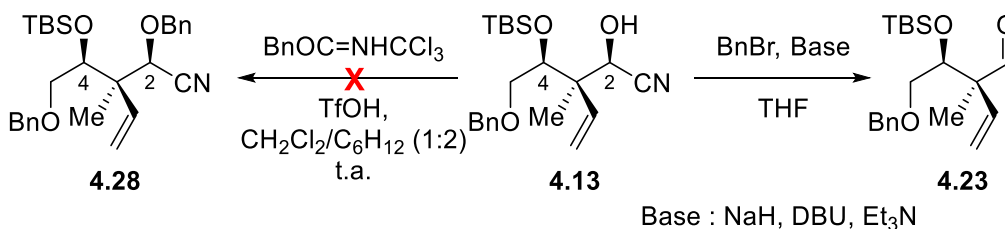


Schéma 40 : Tentatives de protection de la cyanhydrine en éther benzylique

La conversion de l'aldéhyde **4.26** au lactol **4.29** a aussi été étudiée (Schéma 41) pour tester la glycosylation sur un substrat cyclique. Ce lactol portant un alcool libre en position C2' est un excellent précurseur pour la glycosylation stéréosélective. L'aldéhyde **4.26** a donc été traité dans des conditions permettant le clivage de l'éther silylé en position C4' sans succès. En conditions acides ou en présence de fluorures, le lactol **4.29** n'a jamais pu être isolé, bien que celui semble être présent dans le brut réactionnel par RMN <sup>1</sup>H.

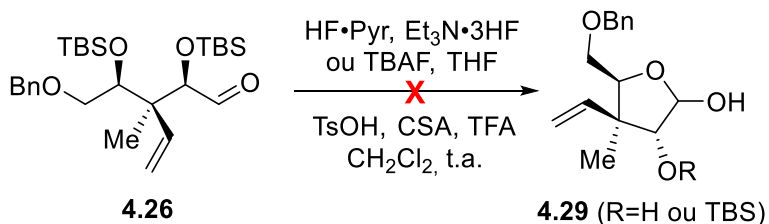


Schéma 41 : Tentatives pour convertir l'aldéhyde **4.26** en lactol **4.29**

Avec le dithioacétal **4.27** en main, nous avons exploité l'approche acyclique développée par notre laboratoire pour construire la liaison glycosidique. La présence de deux groupements protecteurs TBS pourraient poser problème pour la fin de la synthèse, puisqu'un seul de ces deux TBS doit être clivé pour la cyclisation du thioaminal.

### 4.3.3 Addition stéréosélective sur un dithioacétal activé et cyclisation du thioaminal

L'addition de la thymine et de l'uracile silylée sur le dithioacétal **4.27** fonctionne bien pour donner les thioaminals **4.30** et **4.31** dans des rendements presque identiques (Schéma 42). Dans les deux cas, seul le diastéréoisomère 1,2-*syn* du thioaminal est formé via **ET11**, ou le thiocarbenium est éclipsé avec l'éther silylé.<sup>35, 37</sup> Contrairement à nos craintes initiales, la déprotection sélective de l'éther silylé en position C4 peut être réalisée en présence de 5 équivalents de *p*-TsOH dans le méthanol à 50 °C. L'utilisation de fluorures tels que HF•pyridine ou HF•NEt<sub>3</sub> fonctionnent aussi pour le clivage sélectif, mais les rendements obtenus sont variables en fonction de l'échelle. L'utilisation de TsOH dans le méthanol permet une déprotection sélective et très reproductible sur différentes échelles (>1g) pour donner les précurseur de cyclisation **4.32** et **4.33** dans d'excellents rendements (86%). Finalement, la cyclisation O4'→C1 de **4.32** en présence du réactif de Trost (Me<sub>2</sub>SSMeBF<sub>4</sub>) donne l'AN 1',2'-*trans* **4.34** via une réaction de type S<sub>N</sub>2 (71%). La même séquence peut être conduite avec le thioaminal **4.33** pour donner le produit de cyclisation **4.35** dans un rendement de 80%.

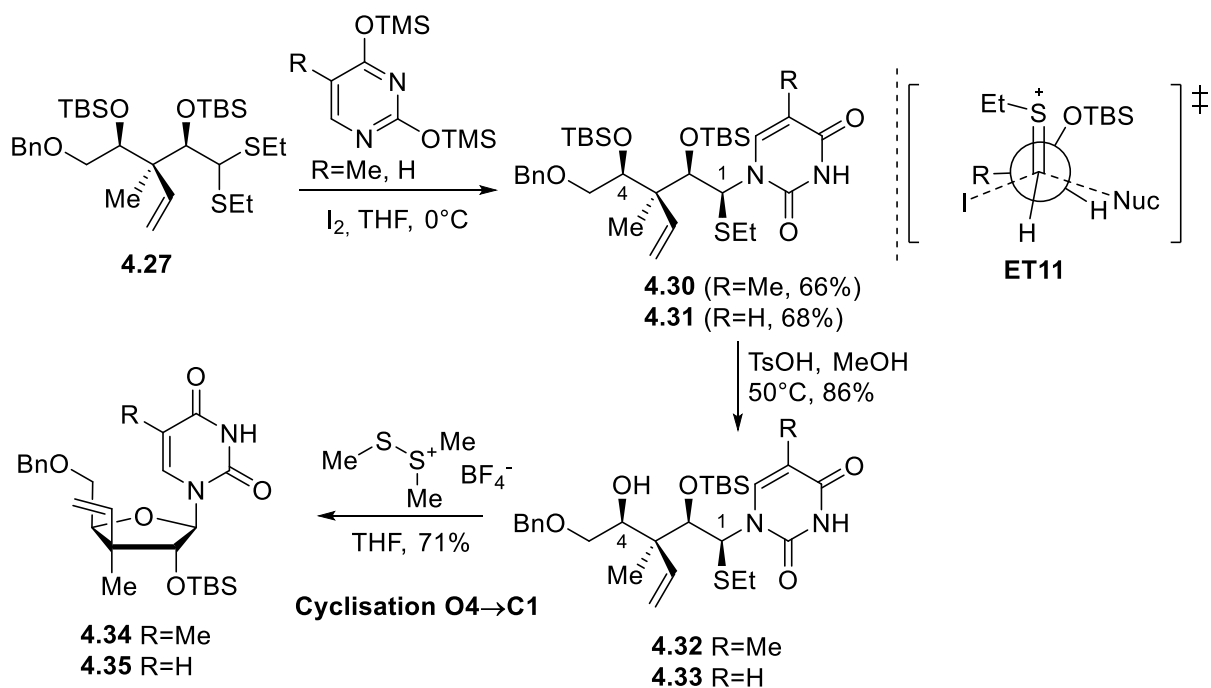


Schéma 42 : Cyclisation O4'→C1 des thioaminals **4.32** et **4.33**

L'addition de la cytosine silylée et de la 2,6-dichloropurine sur le dithioacétal **4.27** activé ont aussi été tentées (Schéma 43). Le thioaminal **4.38** est récupéré lorsque la réaction est faite en chauffant le milieu réactionnel 40°C en présence de 4 équivalents d'iode. Dans ces conditions, le thioaminal **4.38** est récupéré comme seul diastéréoisomère dans un rendement d'environ 45%. Dans le cas des purines, l'acétonitrile doit être utilisé comme solvant en présence de DBU pour donner le thioaminal désiré (**4.36**) comme seul diastéréoisomère, aussi dans un faible rendement. Dans les deux cas, plusieurs sous-produits inconnus sont observés dans le mélange réactionnel brut. Les preuves de structures de ces composés n'ont pas été réalisées, nous ne pouvons donc pas être certains de l'assignation.

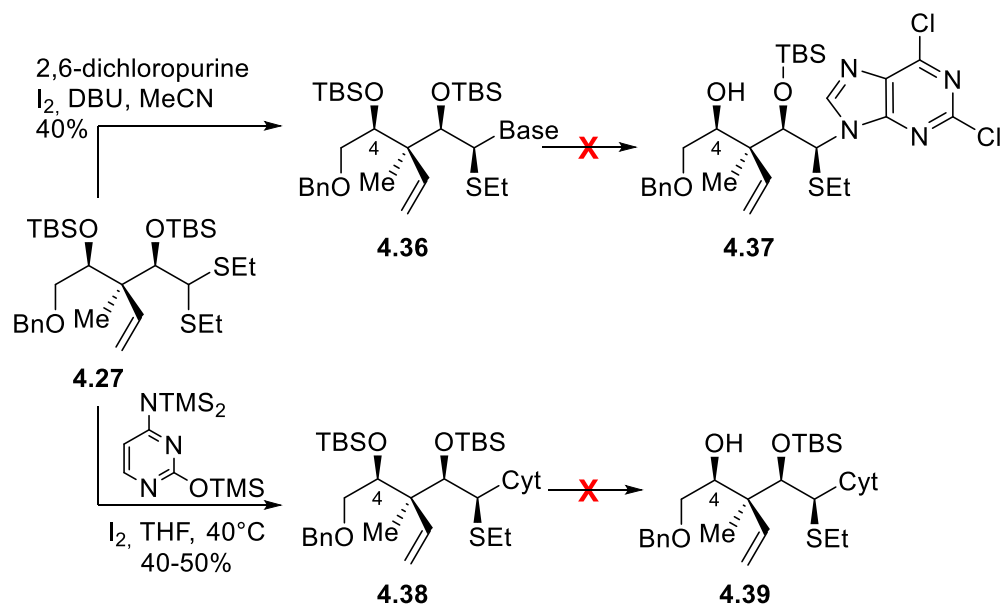


Schéma 43 : Déprotection et cyclisation pour générer l'AN protégé

Le clivage des groupements protecteurs TBS en position 4 pour obtenir les précurseurs de cyclisations **4.37** et **4.39** a été exploré sans succès. Dans les conditions de déprotection, **4.38** donne un mélange de produits qui semble correspondre à une déprotection non sélective. Aucun produit identifiable n'est récupéré en traitant le substrat **4.36** dans les conditions de déprotection. Nous aurions pu changer le groupement protecteur utilisé pour la position C4, mais ces changements nécessiteraient encore plus de manipulations de groupements protecteurs et cette option a été abandonnée.

#### 4.3.4 Complétion de la synthèse

La complétion de la synthèse nécessite la conversion de l'alcène en alcool et la déprotection globale (Schéma 44). L'ozonolyse suivie d'un parachèvement avec  $\text{NaBH}_4$  n'a pas permis de convertir l'alcène en alcool directement. La dihydroxylation de l'alcène en présence de tétraoxyde d'osmium et de NMO fonctionne très bien à  $50^\circ\text{C}$  dans un mélange d'eau et d'acétone. Le diol peut ensuite être directement clivé en présence de  $\text{NaIO}_4$  pour donner l'aldéhyde correspondant qui est réduit en présence de  $\text{LiBH}_4$ . Les produits **4.40** et **4.41** sont obtenus à la suite d'un traitement en présence de TBAF dans un rendement global d'environ 50% dans les deux cas. Ces quatre étapes peuvent être réalisées avec une seule purification à la fin de la séquence.

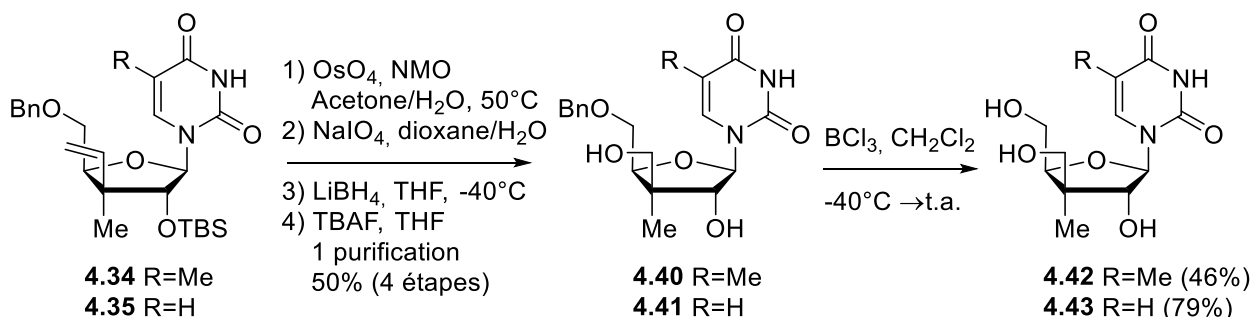


Schéma 44 : Synthèse de nouveaux analogues de nucléosides de type *xylo* portant un centre quaternaire en C3' et un oxygène en C2'

La déprotection finale permet de générer les ANs **4.42** et **4.43** dans des rendements de 46% et 79% respectivement et du produit de départ est récupéré lors de la déprotection de **4.40** et **4.41**. Ces analogues de nucléosides ont donc été générés en 25 étapes linéaires à partir du 2,3-*iso*-propylidène-D-glycéraldéhyde. L'utilisation de ce produit de départ nécessite un grand nombre d'étapes, puisque l'acétal doit être clivé en cours de route ce qui ajoute des manipulations de groupements protecteurs supplémentaires. Il est toutefois intéressant de noter que cette voie de synthèse est complètement acyclique, combinant la chimie radicalaire et la stratégie de glycosylation acyclique développées dans notre laboratoire.

## 4.4 Catalyse Photorédox pour l'activation de dithioacétals

Pendant ces travaux, l'utilisation de la catalyse photorédox pour activer le thioaminal **4.32** pour la cyclisation O4'→C1 a été explorée (Schéma 45a). Cette activation se produit lors de l'oxydation du soufre par l'iode ou le réactif de Trost. Ce dernier, souvent nécessaire pour la cyclisation du thioaminal, est relativement dispendieux et sensible à l'eau. Avec l'aide de Garrett Freure, stagiaire d'été dans notre laboratoire, le développement de cette réaction a été exploré. Un seul précédent d'une réaction semblable par le groupe de Bowers a été trouvé dans la littérature (Schéma 45b). Ils ont développé une méthodologie de glycosylation de thioglycosyde en présence d'un catalyseur d'iridium, de bromotrichlorométhane comme co-oxydant et de lumière bleue.<sup>95</sup> Dans leurs conditions, des thioglycosides riches en électrons sont glycosylés dans des rendements acceptables.

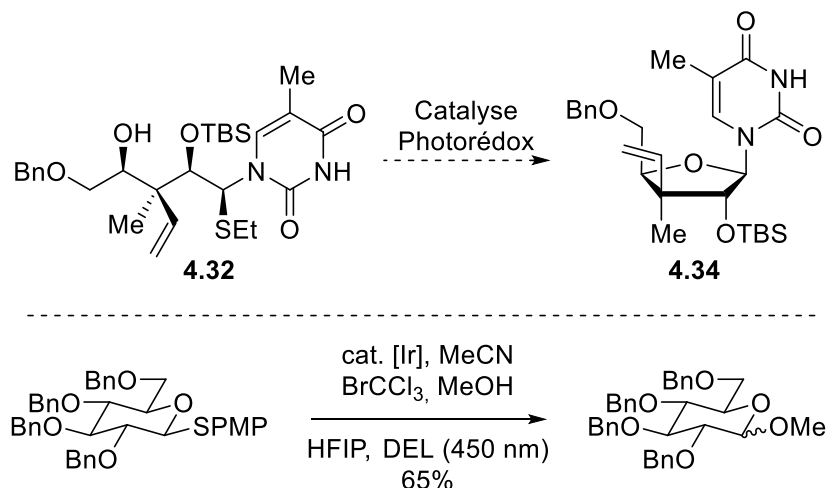


Schéma 45 : a) Proposition de cyclisation activée par la catalyse photorédox et b) précédent de la littérature

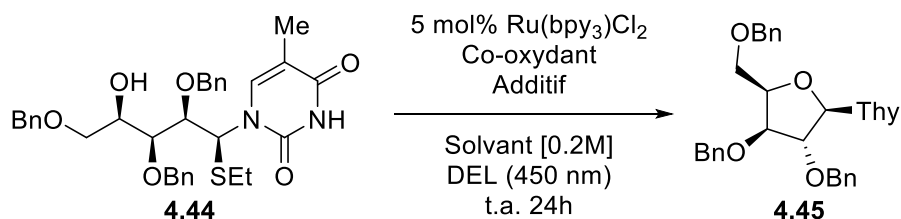
#### 4.4.1 Optimisation de la réaction

Le thioaminal **4.44** a été choisi comme modèle, puisqu'il est plus facile à préparer que le thioaminal portant un centre quaternaire.<sup>35</sup> La réaction procède en présence de 5 mol% Ru(bpy)<sub>3</sub>Cl<sub>2</sub> et de CBr<sub>4</sub> comme cooxydant dans l'acétonitrile pour donner le produit de cyclisation dans un rendement isolé de 20% (Tableau 3, entrée 1). Dans ces conditions, le produit de départ **4.44** et plusieurs sous-produit inconnus sont observés dans le brut réactionne par RMN <sup>1</sup>H. L'acétonitrile semble être le meilleur solvant pour faire la réaction, l'utilisation du DMF, du DMSO et de l'acétone ne retournant aucun produit identifiables (entrées 2-4). Aucune conversion n'est observée sans la co-oxydant, mais une conversion lente du produit de départ est observée en présence seulement de CBr<sub>4</sub> (résultat non montré). Le produit de cyclisation O4'→C1 est formé en plus d'une multitude de produits secondaires non-identifiés dans ces conditions, ce qui pourrait expliquer les rendements faibles avec ce co-oxydant. Parmi les co-oxydants alternatifs, le persulfate de potassium n'a donné aucune conversion, même chose pour l'oxone (entrées 5-6). Une faible conversion a été observée avec le persulfate d'ammonium et le produit de cyclisation est récupéré dans un rendement de 35% (entrée 7). Le persulfate étant très peu soluble, nous avons testé différents co-solvants afin d'augmenter l'homogénéité du milieu réactionnel. L'ajout de HFIP permet d'augmenter le rendement à environ 50% (entrée 8), et dans un mélange contenant jusqu'à 25% d'eau, le produit de



cyclisation est récupéré dans un rendement de 50% (entrée 9). La vitesse de la réaction a pu être augmentée en ajoutant un équivalent de TBAI dans l'acétonitrile contenant 5% d'eau et le produit est récupéré dans un rendement de 60% au bout de 24 h (entrée 10). Le Bu<sub>4</sub>NPF<sub>6</sub> est le plus efficace, la conversion étant complète en 16h et le produit est récupéré dans un rendement de 65% (entrée 11).

Tableau 3 : Optimisation de la cyclisation O4'→C1 par catalyse photorédox



Entrée	Solvant [0.2M]	Co-oxydant (eq.)	Additif (eq.)	Rendement (%)
1	MeCN	CBr <sub>4</sub> (0.5)	-	20
2	DMF	CBr <sub>4</sub> (0.5)	-	Décomposition
3	DMSO	CBr <sub>4</sub> (0.5)	-	Décomposition
4	Acétone	CBr <sub>4</sub> (0.5)	-	Décomposition
5	MeCN	K <sub>2</sub> S <sub>2</sub> O <sub>8</sub> (1)	-	0
6	MeCN	Oxone (1)	-	0
7	MeCN	(NH <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> S <sub>2</sub> O <sub>8</sub> (1)	-	35 (48h)
8	MeCN/HFIP (4:1)	(NH <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> S <sub>2</sub> O <sub>8</sub> (1)	-	50
9	MeCN/H <sub>2</sub> O (4:1)	(NH <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> S <sub>2</sub> O <sub>8</sub> (1)	-	50
10	MeCN/H <sub>2</sub> O (19:1)	(NH <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> S <sub>2</sub> O <sub>8</sub> (1)	TBAI (1)	60
11	MeCN/H <sub>2</sub> O (19:1)	(NH <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> S <sub>2</sub> O <sub>8</sub> (1)	Bu <sub>4</sub> NPF <sub>6</sub> (1)	65 <sup>a</sup>

<sup>a</sup>Réaction complète en 16h

Nous n'avons aucune évidence permettant d'expliquer le rôle exact du sel de tétrabutylammonium dans la réaction. Notre hypothèse repose sur la formation d'espèces ayant une solubilité augmentée dans le milieu. Les anions chlorures du catalyseur pourraient s'échanger pour des PF<sub>6</sub><sup>-</sup> pour générer un catalyseur ayant une meilleure solubilité. De la même façon, la solubilité du co-oxydant est augmentée suite à l'échange d'un ammonium pour un tétrabutylammonium. L'augmentation de la concentration du co-oxydant et du catalyseur permettent d'accélérer la réaction pour qu'elle soit complète en 16h. De la même façon qu'au chapitre 2, l'ajout d'eau dans le milieu réactionnel permet d'améliorer le rendement isolé. Bien que la cyclisation soit intramoléculaire, nous avons été surpris de n'observer aucun produit de réaction entre l'eau et l'intermédiaire activé pour la cyclisation.

#### 4.4.2 Cyclisation O4'→C1 du thioaminal 4.32 portant le centre quaternaire en C3'

Les conditions optimisées ont été appliquées pour la cyclisation de thioaminal **4.32**, possédant le centre quaternaire (Schéma 46). Dans ces conditions, la conversion est lente, plus de 30h sont nécessaires pour atteindre la conversion complète et le produit de cyclisation est récupéré dans un rendement de 40%. Le brut réactionnel était propre, aucun produit secondaire identifiable n'a pu être récupéré pour expliquer ce faible rendement. Ce résultat initial est très intéressant et il sera intéressant de voir si les rendements peuvent être améliorés.

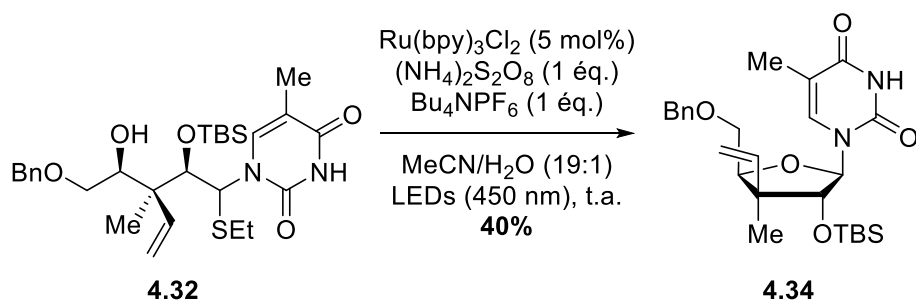


Schéma 46 : Cyclisation O4→C1 du substrat X dans les conditions optimisées

Le catalyseur de ruthénium utilisé est peu dispendieux et commercialement disponible, tout comme le persulfate d'ammonium. Une diminution du coût est associée à l'utilisation de ces conditions par rapport à l'utilisation du réactif de Trost. Il sera intéressant de voir à quel point cette méthode est générale et si elle peut être appliquée à l'activation de dithioacétals. Il serait aussi intéressant de tester des catalyseurs photorédox organiques qui sont généralement d'excellents oxydants.<sup>60c</sup> Il sera aussi intéressant de voir si les substrats difficile à cycliser (thioaminals portant une purine) peuvent être convertis dans les conditions utilisant la catalyse photorédox.

#### 4.4.3 Mécanisme proposé

Le mécanisme proposé commence par la désactivation oxydante de Ru(II)\* par le persulfate, très oxydant. L'espèce de Ru(III) vient oxyder le thioaminal pour générer le radical cation **B** qui cyclise avec le départ de EtS•. Ce dernier étant peu oxydant, il peut dimériser pour

donner (EtS)<sub>2</sub> ou réagir avec le catalyseur excité pour donner le Ru(III) et le thiolate correspondant.<sup>95</sup>

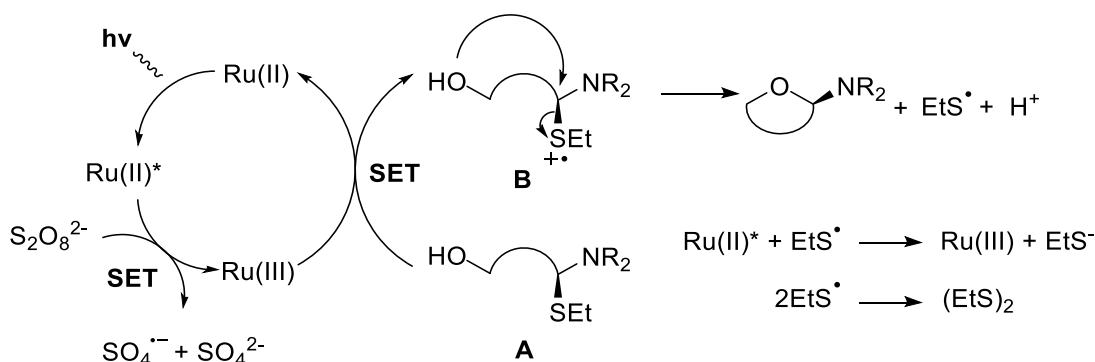


Schéma 47 : Mécanisme proposé pour la cyclisation O4'→C1' promue par la catalyse photorédox

## 4.5 Conclusion

Une nouvelle voie de synthèse pour accéder à des analogues de nucléosides de type *xylo* 1',2'-*trans* a été explorée. Les méthodes de stéréoinduction acycliques développées dans notre laboratoire pour la construction du centre quaternaire, et le centre en C2' ainsi que pour la glycosylation donnent des sélectivités élevées. La synthèse stéréosélective d'une cyanhydrine a permis d'introduire l'oxygène en position C2' avec une excellente sélectivité venant de la formation d'un rare chélate à 7 membres.

Avec l'aide de Garrett Freure, l'investigation initiale de la cyclisation d'un thioaminal modèle a été réalisée. L'utilisation du Ru(bpy)<sub>3</sub>Cl<sub>2</sub> en présence de persulfate d'ammonium et d'un sel de tétrabutylammonium offrent une alternative moins dispendieuse au réactif de Trost. Il sera intéressant de continuer l'exploration de la méthodologie pour en voir toutes les possibilités.

# Chapitre 5 Nouvelle approche aux ANs portant un hydroxy en C2'

## 5.1 Mise en Contexte

Tel que présenté au chapitre 1, en présence d'un oxygène en position C2', l'accès aux nucléosides 1',2'-*cis* et 1',2'-*trans* est modulé par la nature du groupement protecteur (Schéma 48). Le problème devenait donc le développement d'une synthèse stéréosélective et efficace pour accéder sélectivement aux lactols **5.01** et **5.02** portant le centre quaternaire en position C3' et l'hydroxyle en C2'. Cette synthèse devrait permettre de facilement moduler la nature du groupement protecteur sur l'oxygène en position C2' qui contrôle la sélectivité de glycosylation.

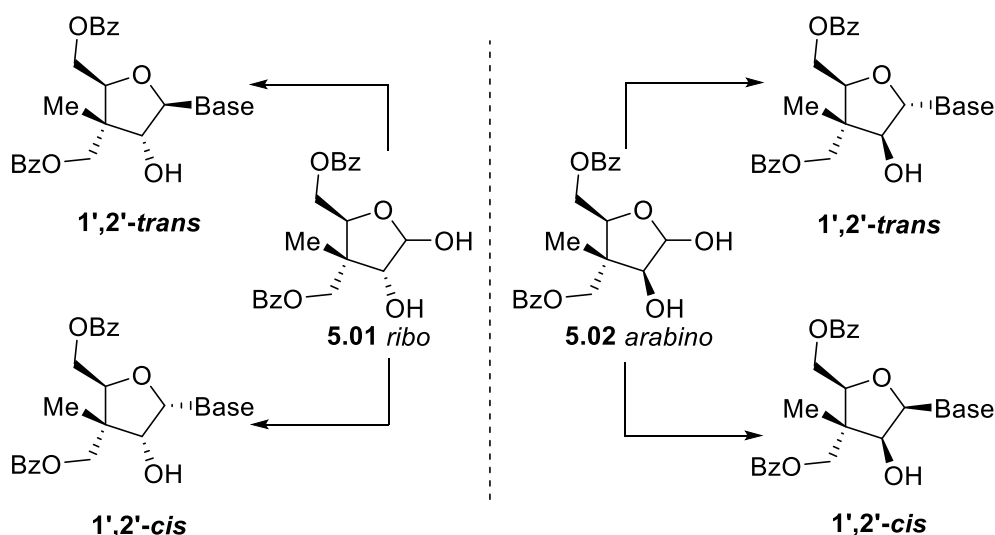


Schéma 48 : Glycosylation stéréodivergente

Une synthèse divergente et stéréosélective de ces lactols à partir d'un intermédiaire avancé devrait permettre d'obtenir une synthèse concise des analogues de nucléosides 1',2'-*cis* et 1',2'-*trans* de type *ribo* et *arabino*.

## 5.2 Analyse Rétrosynthétique

L'analyse rétrosynthétique proposée repose sur la réduction stéréosélective de la  $\beta$ -hydroxycétone **5.05** (Schéma 49). Ces réactions sont très bien connues dans la littérature et des

conditions sont décrites pour accéder aux diols 1,3-*syn* et 1,3-*anti* de façon sélective et prévisible.<sup>96</sup> Quant à l'énone, celle-ci pourrait être obtenue par oxydation allylique de l'alcène **5.06**. Ce dernier, rapporté par notre laboratoire, est facilement préparé en 5 étapes à partir de la bytyrolactone chirale **2.03**, commercialement disponible.<sup>36b</sup>

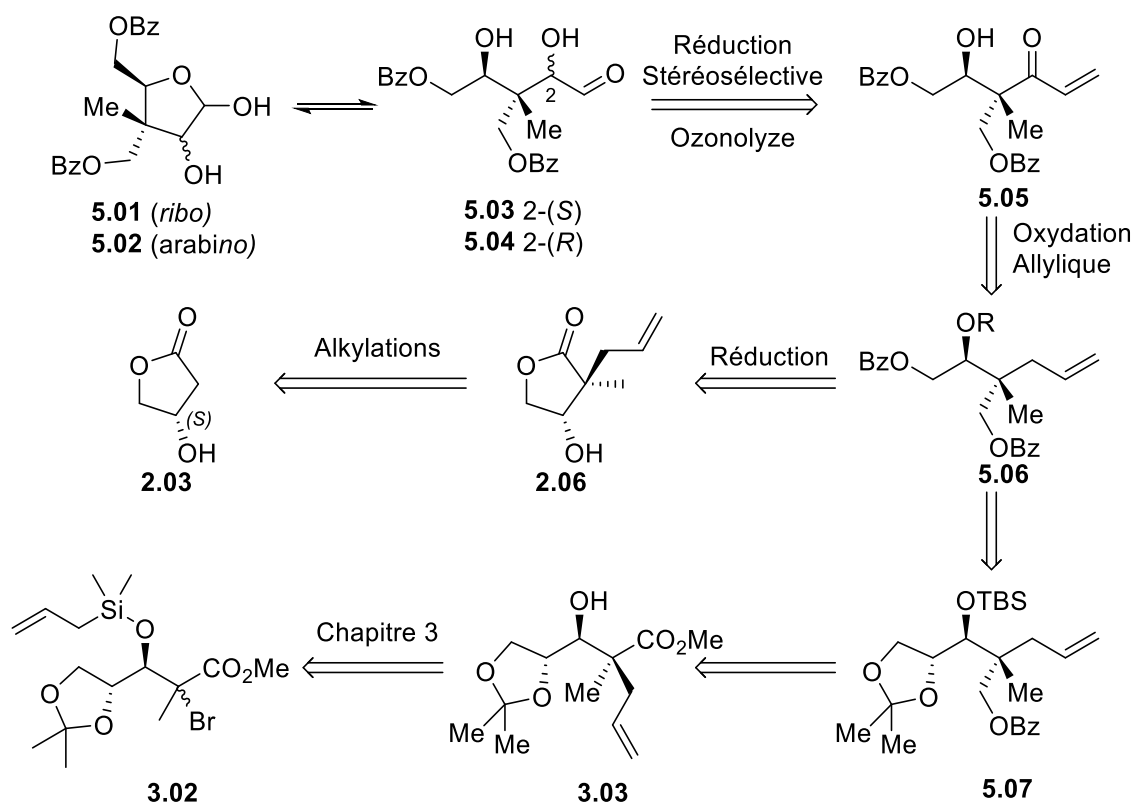


Schéma 49 : Analyse rétrosynthétique proposée

Le précurseur pour l'oxydation allylique **5.06**, peut aussi être préparé à partir de bromure **3.02** en utilisant la catalyse photorédox (Chapitre 3). L'approche est un peu plus longue, mais a l'avantage de permettre la préparation d'une plus grande quantité de substrat dans un rendement global très similaire. En pratique, plus de deux fois plus de **5.06** peut être préparé en un seul passage par la voie de synthèse acyclique à partir de **3.02**.

### 5.3 Oxydation allylique

Les réactions d'oxydation sont très importantes en synthèse organique pour l'introduction d'oxygène servant de levier synthétique. L'introduction d'atomes d'oxygènes à partir de liens C-H de façon sélective est difficile, mais présente plusieurs avantages. Ces

réactions permettent la fonctionnalisation directe sans avoir à manipuler des groupements fonctionnels. De plus, en choisissant bien les réactifs, d'excellentes chimiosélectivités peuvent être atteintes et les groupements protecteurs sont parfois non nécessaires. La nature est le meilleur exemple de la puissance de la fonctionnalisation directe de molécules organiques. Des enzymes, comme le cytochrome P450, peuvent aisément faire l'oxydation régio- et diastéréosélective de molécules organiques sans utiliser de groupements protecteurs.<sup>97</sup> Cependant, dans le laboratoire, ces réactions sont beaucoup moins présentes, principalement dû à l'omniprésence des liens C-H sur les molécules organiques. Cette abondance vient avec des problèmes, surtout liés à régio- et chimiosélectivité. Certains liens C-H peuvent cependant être transformés relativement facilement, entre autres, ceux aux positions allyliques. Différentes approches sont utilisées pour l'oxydation de ces positions<sup>97-98</sup> soit l'oxydation de complexe  $\pi$ -allyle.<sup>99</sup> le transfert électronique utilisant des métaux de transitions stoechiométriques,<sup>98, 100</sup> l'halogénéation radicalaire<sup>101</sup>, l'abstraction d'hydrogène par des métaux de transition<sup>102</sup> et l'oxydation péricyclique.<sup>103</sup>

Le dioxyde de sélénium est probablement le réactif le plus commun pour les oxydations allyliques. Il est commercialement disponible, peu dispendieux, facile à utiliser et sa réactivité est bien connue. De plus, comparé aux autres méthodes, le dioxyde de sélénium démontre une chimiosélectivité prévisible et plus élevée, illustrée par les nombreux exemples d'utilisation en synthèse totale.<sup>97, 104</sup>

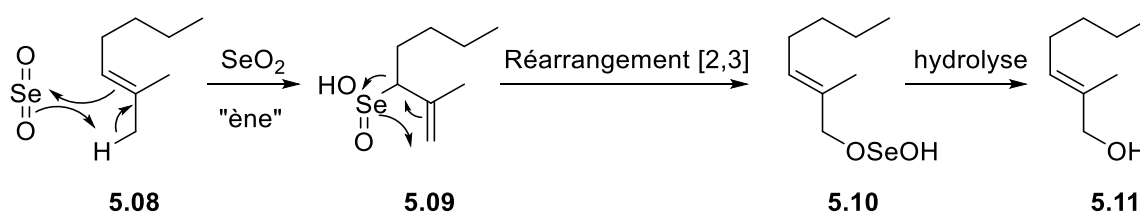


Schéma 50 : Mécanisme de l'oxydation allylique utilisant le dioxyde de sélénium

Le mécanisme de l'oxydation allylique au sélénium (Schéma 50) proposé par Sharpless est le plus communément accepté.<sup>103a</sup> Le mécanisme commence par une cycloaddition de type « ène » pour générer l'acide séléninique **5.09**. Un réarrangement sigmatropique [2,3] génère l'acide sélénénique **5.10** qui, après hydrolyse, donne l'alcool allylique **5.11**. Un mélange d'alcool allylique et de d'énal correspondant est parfois observé. Il a été proposé que l'acide

sélénénique **5.10** pourrait mener directement à l'énal avec formation de Se(0). L'utilisation d'un co-oxydant (*e.g.* *t*-BuOOH) permet de limiter la formation de Se(0) qui est toxique et dont il est souvent difficile à se débarrasser. De plus, des méthodes utilisant le SeO<sub>2</sub> en quantité catalytique en présence d'un co-oxydant ont été développées.<sup>103b</sup>

### 5.3.1 Optimisation de l'oxydation allylique

Un précédent de la littérature du groupe de Wang, utilisant le dioxyde de sélénium en présence de *t*-BuOOH (Schéma 51 eq.1), a donné un bon point de départ pour l'optimisation de l'oxydation que nous proposons (Schéma 51, eq. 2). En effet, ils ont effectué l'oxydation allylique d'une position encombrée avec un bon rendement.<sup>105</sup>

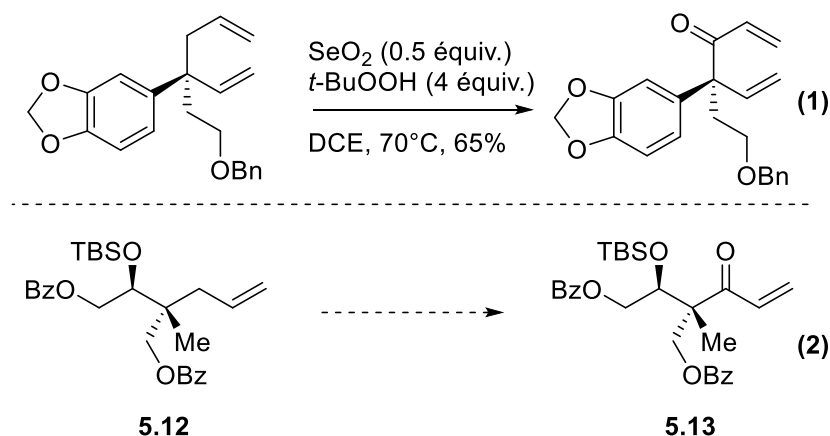
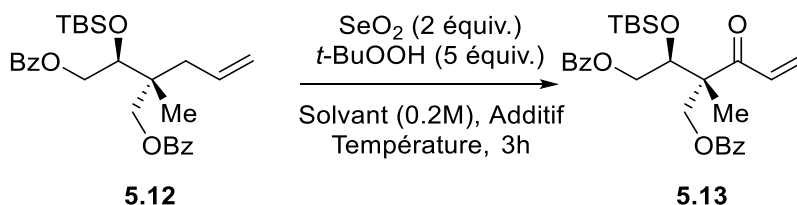


Schéma 51 : Oxydation allylique proposée (1) et précédent de la littérature<sup>105</sup> (2)

En soumettant l'alcène **5.12** dans les conditions de Wang (équation 1), le produit d'oxydation est récupéré dans un faible rendement de 19%. Une optimisation de la quantité de dioxyde de sélénium et d'hydroperoxyde de *tert*-butyle a permis de fixer la valeur optimale à 2 et 5 équivalents respectivement (Tableau 4, entrée 1). En présence d'une quantité catalytique de SeO<sub>2</sub>, aucune condition testée n'a permis de récupérer plus de 20% de rendement en produit d'oxydation synthétiquement utile (résultat non montré).

Tableau 4 : Optimisation de l'oxydation allylique



Entrée	Solvant	Temp. (°C)	Additif (équiv.)	Rendement isolé (%)
1	DCE	70	---	30
2	Toluène	110	---	36
3	Dioxane	70	---	20
4	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	40	---	P.D.
5	DCE	70	AcOH, HCO <sub>2</sub> H, citric acid, NaH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> (2)	25-35
6	DCE	50	AcOH (2)	43*
7	<b>DCE</b>	<b>50</b>	<b>AcOH (0,5)</b>	<b>45-55*</b>

\*Le brut réactionnel contient 5-10% d'alcool allylique oxydé *in-situ* avant le parachèvement de la réaction

La variation du solvant a un impact relativement faible sur le rendement, le DCE et le toluène étant mieux que le dioxane (entrées 1-3). Aucune conversion n'a été observée dans le dichlorométhane à 40 °C en 3h (entrée 4). L'effet de différents acides, connus pour aider à l'hydrolyse de l'acétal de sélénium (Schéma 50) en plus de diminuer le temps de réaction a été étudié.<sup>97</sup> (entrée 5). Parmi tous les additifs testés, l'acide acétique donnait les résultats les plus reproductibles. Une diminution de la température a permis d'améliorer légèrement le rendement, mais entre 5 et 10% d'alcool allylique a été observé. Après oxydation de l'alcool *in situ* avec DMP, l'énone a été récupérée dans un rendement de 43% (entrée 6). Finalement, en diminuant la quantité d'acide acétique, l'énone a été générée de façon reproductible dans un rendement de 45-55% sur une échelle de plus de 2 g de produit de départ. La balance de la masse est constituée de différents produits d'oxydation non-identifiés.

D'autres conditions d'oxydation allylique ont été tentées, entre autres, des réactifs de Cr(VI) et le Mn(III) ont été testés sans succès. Le Mn(OAc)<sub>3</sub> a donné le produit de départ intact et les réactifs de Cr(VI) testés (PCC, PDC, CrO<sub>3</sub>•Pyr, CrO<sub>3</sub>•Imidazole) ont conduit à différents produits d'oxydation ne correspondant ni à l'énone ni à l'alcool allylique.



Ainsi, avec un accès à l'énone sécurisée, nous avons entrepris l'exploration de l'étape clé de notre synthèse, soit la réduction stéréosélective de l'énone. La prochaine section présente une rapide revue de littérature sur les principales méthodes de réductions stéréosélectives de  $\beta$ -hydroxycétones.

## 5.4 Réduction stéréosélective de $\beta$ -hydroxycétones

L'exploration de la réduction stéréosélective de l'énone a été examinée ensuite (Schéma 52). Ces motifs très présents dans les produits naturels de type polycétides a motivé le développement d'une multitude de nouvelles méthodes de synthèse. Une approche développée dans les années 80 est la réduction de  $\beta$ -hydroxycétones en diol 1,3-*syn* ou 1,3-*anti*. La nécessité d'accéder à ces motifs de façon sélective a poussé de nombreux groupes à développer ces réactions. Ainsi, de multiples méthodes ont été développées pour préparer les motifs 1,3-*syn* et 1,3-*anti* de façon sélective et prévisible.<sup>96</sup>

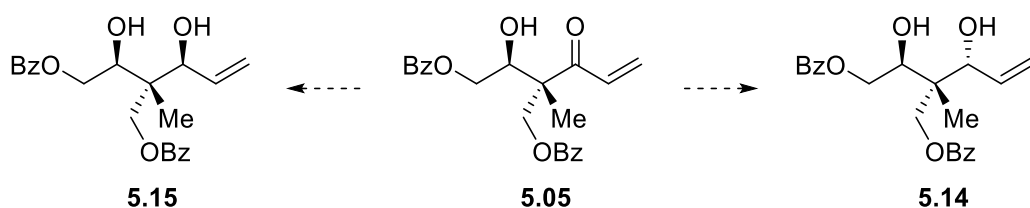


Schéma 52 : Réduction stéréodivergente de l'énone proposée

### 5.4.1 Synthèse du motif 1,3-*syn*

De façon générale, le motif 1,3-*syn* est préparé en générant d'abord un chélate entre l'hydroxyle libre et la cétone (Schéma 53). Une source externe d'hydrure (e.g.  $\text{NaBH}_4$ ) est ensuite ajoutée et l'hydrure additionne sur la face la moins encombrée de la demi-chaise pour produire le diol 1,3-*syn*. Les réactifs les plus utilisés pour générer les chélates dans le cadre de réductions de  $\beta$ -hydroxycétones sont à base de bore. Naraska et Pai<sup>106</sup> ont été parmi les premiers à développer des méthodes utilisant des trialkyleborane pour générer un borinate. Prasad a développé une méthode utilisant le méthoxydiéthylborane pour faciliter la génération du borinate. Ces réactifs peuvent être préparés *in-situ*<sup>107</sup> et permettent une formation plus rapide et efficace du borinate que les trialkyleboranes. Les réactions se font généralement en conditions

cryogéniques nécessitent généralement un parachèvement avec un traitement oxydatif pour cliver le borinate, parfois difficile à hydrolyser autrement.<sup>106b</sup>

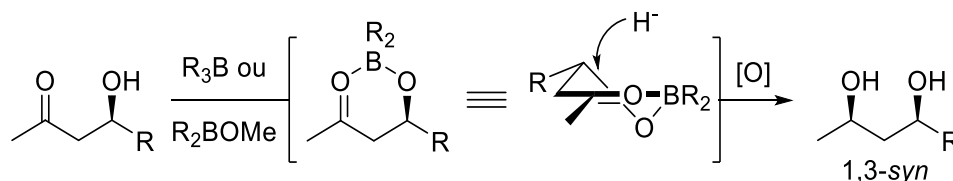


Schéma 53 : Synthèse de diol 1,3-*syn* par réduction intramoléculaire de  $\beta$ -hydroxycétone

Une méthode alternative rapportée par le groupe d'Evans<sup>108</sup> utilise un excès de catécholborane (Schéma 54). Le premier équivalent est consommé pour générer un borate accompagné par la formation d'hydrogène. Le second équivalent de réactif vient délivrer l'hydrure sur la face la moins encombrée du borate pour générer le diol 1,3-*syn* dans de bonnes sélectivités. L'avantage de cette méthode est qu'elle ne nécessite pas de préparer d'abord le borinate complexé, celui-ci est généré *in-situ* et directement réduit. Les réactions se font généralement à des températures plus élevées et les sélectivités obtenues sont généralement bonnes. De plus, aucun parachèvement oxydatif n'est nécessaire à la fin de la réaction. Lorsque l'encombrement stérique ralentit la formation du borate, les sélectivités diminuent de façon non négligeable. L'addition d'une quantité catalytique de rhodium(I), permet d'accélérer la formation du borate pour donner de meilleures sélectivités.<sup>108</sup>

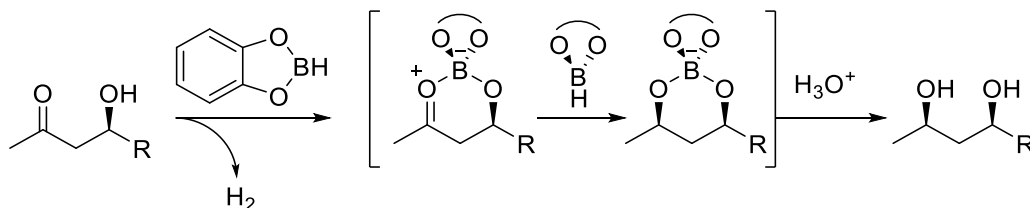


Schéma 54 : Utilisation du catécholborane pour la synthèse de diols *syn*

Un exemple très intéressant de réduction de  $\beta$ -hydroxyénone pour donner le diol *syn* a été rapporté par le groupe de Jamison dans la synthèse totale de (-)-Acutiphycin (Schéma 55).<sup>109</sup> Le substrat **5.16**, semblable au nôtre avec un centre quaternaire en  $\alpha$  de l'énone, est traité en présence d'un excès de catécholborane pour donner le diol *syn* (**5.17**) comme seul diastéréoisomère.

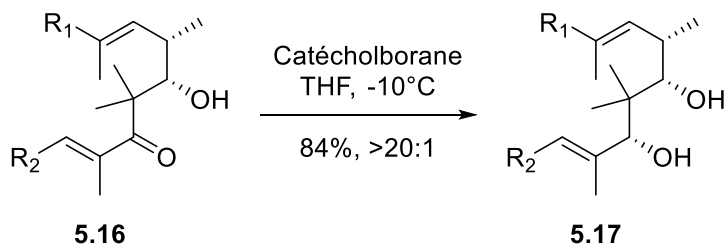


Schéma 55 : Réduction stéréosélective en route vers (-)-Acutiphycin

Plusieurs autres métaux ont été utilisés pour la formation de chélates dans le cadre de réduction *syn*-sélectives de β-alkoxycétones. Parmi ceux-ci, le titane<sup>110</sup> et le zinc<sup>111</sup> et l'aluminium<sup>112</sup> sont relativement commun. Certaines méthodes prennent aussi avantage du pont-H pour activer la cétone interne qui est ensuite réduite avec des réducteurs doux comme des hydrures d'étain activés.<sup>113</sup>

#### 5.4.2 Synthèse du motif 1,3-*anti*

La synthèse du motif diol 1,3-*anti* repose généralement sur une livraison d'hydruire intramoléculaire (Schéma 56). Des réactifs pouvant d'abord se lier à l'hydroxyle libre pour ensuite livrer un hydruire de façon intramoléculaire sont généralement utilisés pour donner le diol 1,3-*anti*.

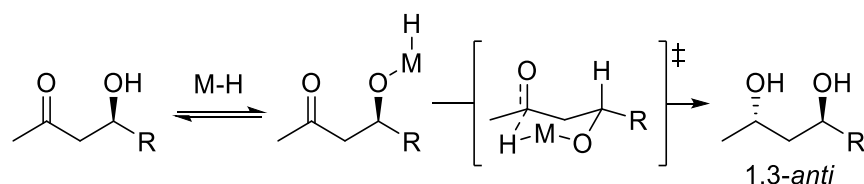


Schéma 56 : Stratégie pour accéder au diol *anti* par réduction d'une β-hydroxycétone

Le réactif le plus utilisé pour faire ces réductions est le trisacétoxyborohydrure de tétraméthylammonium développé et popularisé par le groupe d'Evans (Schéma 57).<sup>114</sup> Ce réactif, généralement utilisé en conditions légèrement acide permet d'obtenir le diol 1,3-*anti* avec de bons rendement et d'excellentes sélectivités. L'acide permet l'échange de ligand entre l'acétate et le substrat pour générer une espèce alkoxydiacétoxyborohydrure, qui peut ensuite réduire la cétone de façon intramoléculaire. Le trisacétoxyborohydrure de sodium est aussi utilisé, mais sa faible solubilité rend son utilisation moins répandue.

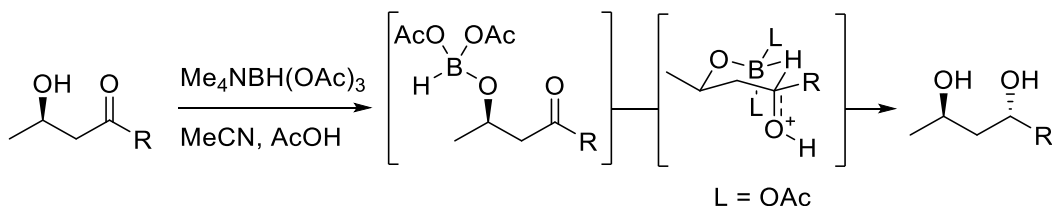


Schéma 57 : Réduction *anti*-sélective utilisant le  $\text{Me}_4\text{NBH}(\text{OAc})_3$

Le groupe d'Amos B. Smith III a utilisé cette réaction dans sa synthèse de (-)-Acutiphycin (Schéma 58).<sup>115</sup> Un substrat presque identique à celui du groupe de Jamison (Schéma 55) a été réduit pour donner le diol *anti* comme seul diastéréoisomère.

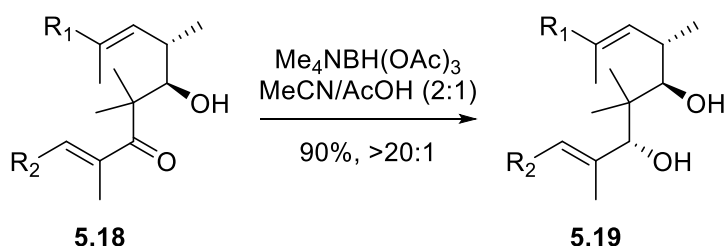


Schéma 58 : Réduction stéréosélective en route vers (-)-Acutiphycin

Une méthode alternative, aussi développée par le groupe d'Evans est basée sur une réaction de Tishchenko (Schéma 59).<sup>116</sup> Ainsi, en présence d'une quantité catalytique de samarium(II) et d'un excès d'aldéhyde, une  $\beta$ -hydroxycétone est convertie en diol *anti* monoester avec de bonnes sélectivités et un bon rendement. Le mélange d'aldéhyde et de  $\text{SmI}_2$  génère du  $\text{SmI}_3$  et un produit de type  $(\text{RCHO})_2\text{SmI}$ , issu d'une réaction de couplage pinacolique. Il est proposé que ce dernier est le catalyseur actif dans la réaction. Un des problèmes parfois observé dans cette réaction est la migration de l'acyle, bien que cette migration soit généralement lente.<sup>116b</sup> Des méthodes utilisant d'autres métaux tels que le scandium ont aussi été développées.<sup>117</sup>

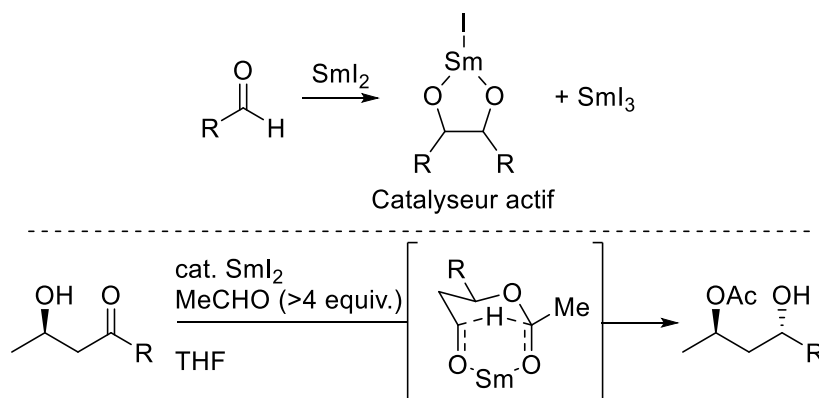


Schéma 59 : Réduction de Tishchenko de  $\beta$ -hydroxycétones

Les multiples options pour préparer sélectivement le diol *syn* ou *anti* à partir d'une même  $\beta$ -hydroxycétone nous permettent de croire que la synthèse que nous proposons est viable et permettra de préparer de façon sélective chacun des deux diastéréoisomères.

### 5.4.3 Réduction stéréosélective et synthèse du lactol

Avec la  $\beta$ -hydroxyénone en main, une réduction de Luche<sup>118</sup> pour caractériser chacun des diastéréoisomères a été faite en premier (Schéma 60a). Nous avons été surpris de constater que dans ces conditions, la réduction de l'énone **5.13** est très sélective (>10:1, produit minoritaire peut-être présent, mais non caractérisé) et un seul diastéréoisomère est isolé. Afin de déterminer la stéréochimie du nouveau centre formé, nous avons clivé le groupement protecteur TBS et formé l'acétal cyclique **5.21**.

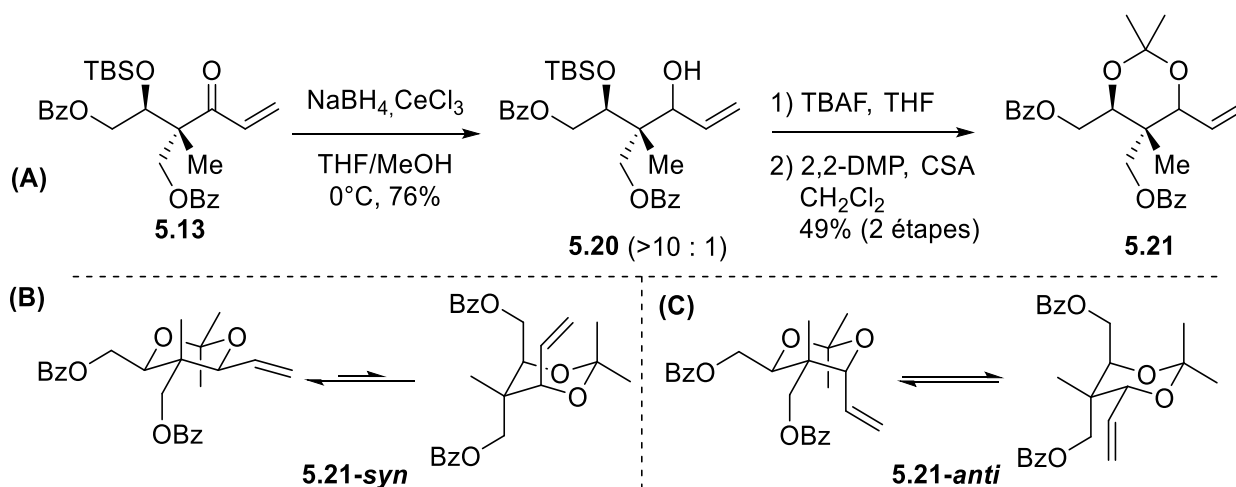


Schéma 60 : Réduction de Luche de la  $\beta$ -hydroxycétone protégée

L'analyse de la structure de l'acétal ne nous a pas permis de déterminer hors de tout doute la stéréochimie relative de diol généré. En effet, aucune constante de couplage utile n'a pu être mesurée et un très grand nombre d'effets nOe sont observés. Cette dernière observation pointait vers la stéréochimie relative 1,3-*anti*, où deux chaises en équilibre rapide produirait des effets nOe contradictoires (Schéma 60b). Selon les tables de *A-values*, le méthyle, la chaîne CH<sub>2</sub>OBz et le vinyloxy sont de taille très semblable, avec des valeurs de 1.7, ≈1.75 et 1.68 respectivement. Dans le cas du produit 1,3-*syn*, une seule chaise **5.21-*syn*** devrait être observée, l'autre étant beaucoup plus haute en énergie. Afin d'appuyer cette hypothèse, Scott Foster, stagiaire dans le laboratoire a préparé le dérivé **5.22/5.23** en 3 étapes (Schéma 61). Celui-ci devrait être facilement identifiable par RMN <sup>1</sup>H. Le produit issu du diol 1,3-*syn* est symétrique, donc les groupements de chaque côté du centre quaternaire sont énantiotopiques, ce qui devrait grandement simplifier le spectre RMN <sup>1</sup>H. Quant au produit issu du diol 1,3-*anti*, il est chiral ([α]<sub>D</sub> non nul) et tous les protons/groupements de chaque côté du centre quaternaire sont diastéréotopiques.

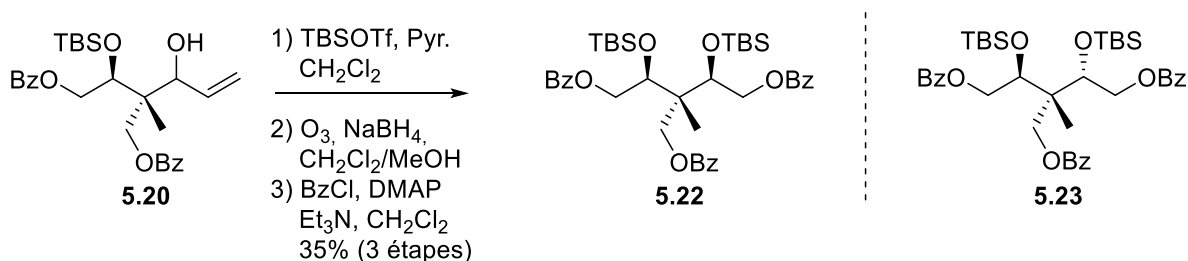


Schéma 61 : Preuve de structure de l'alcool allylique par dérivatisation de l'alcool **5.20**

Le spectre RMN <sup>1</sup>H du produit isolé après 3 étapes montrant clairement deux groupements OTBS ainsi que 8 signaux distincts dans la région entre 4 ppm et 5 ppm nous a fourni une preuve que nous avons préparé le diol *anti* **5.23**. Le pouvoir rotatoire non-nul ([α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = +13), a apporté une seconde confirmation que nous avons le diol *anti*, puisque **5.22** n'est pas chiral. La conversion du produit de réduction aux analogues de nucléosides a aussi confirmé la stéréochimie du produit.

L'origine de l'excellente sélectivité pour l'isomère 1,3-*anti* est difficile à expliquer, le cérium étant excellent pour faire des chélates de toutes sortes.<sup>119</sup> En présence des benzoates un complexe exposant l'une des faces de l'énone doit être généré en solution, mais nous n'avons

pas d'évidences sur sa structure. La même réaction sur le substrat sans le groupement protecteur TBS sur l'alcool secondaire (**5.24**) donne une diminution significative de sélectivité (*ca.* 2 : 1) et un faible rendement isolé de **5.14** (20%). Sans cérium, le produit majoritaire récupéré est le celui de réduction complète (**5.25**) et aucune stéréosélectivité n'est observé (Schéma 62).

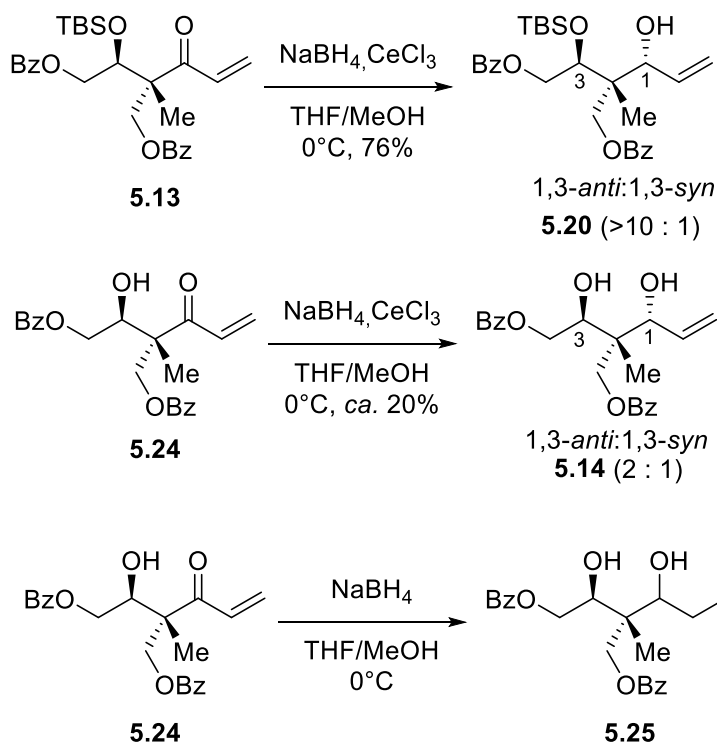


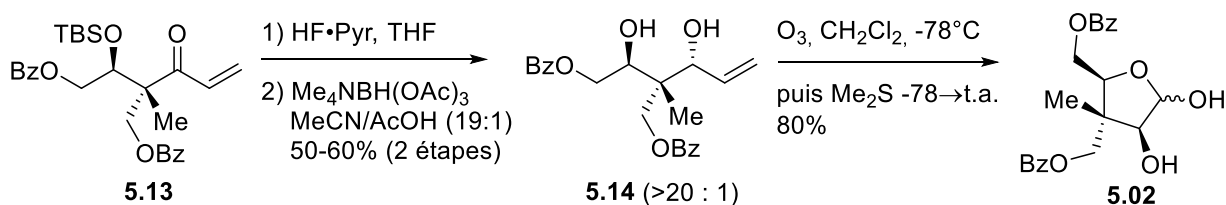
Schéma 62 : Réduction de Luche de l'énone

Finalement, dans les autres conditions de réductions testées (CBS,  $\text{LiBH}_4$ ,  $\text{LiAlH}(\text{Ot-Bu})_3$ ), l'addition de l'hydruire se faisait en position  $\beta$  de l'énone pour générer la cétone correspondante.

#### 5.4.4 Réduction de la $\beta$ -hydroxyénone déprotégée

Le substrat **5.14** a été préparé en traitant la  $\beta$ -hydroxyénone **5.13** en présence d'un excès de  $\text{Pyr}\cdot\text{HF}$  (Schéma 63). Le produit a ensuite été soumis dans les conditions que le groupe de Smith a rapporté pour une réduction similaire, dans un mélange 2 : 1 d'acétonitrile et d'acide acétique à  $25^\circ\text{C}$ .<sup>115</sup> Dans ces conditions, l'énone est réduite et le produit est récupéré dans un faible rendement et une excellente sélectivité pour le diol *anti*. En diminuant simplement le ratio d'acétonitrile et d'acide acétique de 2:1 à 19:1 et en ajustant la température à  $0^\circ\text{C}$ , le produit est

recupéré dans un rendement de 50-60% sur deux étapes avec une sélectivité excellente (>20:1) pour le produit 1,3-*anti* (**5.14**)

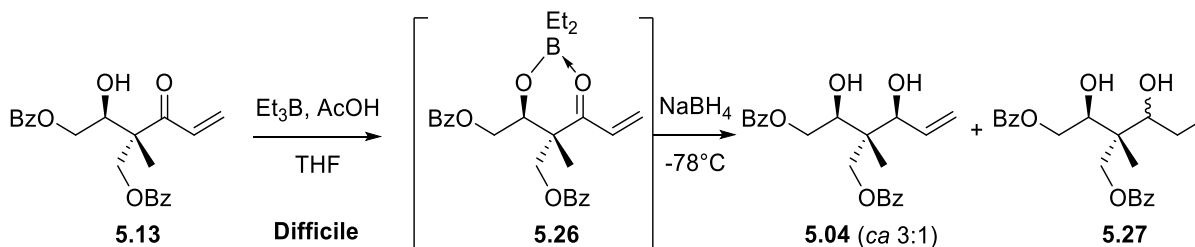


Le lactol **5.02** est obtenu suite à une ozonolyse du diol **5.14** parachevée avec le sulfure de diméthyle. Une simple filtration sur silice permet de récupérer le lactol en mélange d'anomères. Cette synthèse est la première qui permet un accès stéréosélectif au lactol **5.02** qui permettra de préparer les analogues de nucléosides 1',2'-*cis* et 1',2'-*trans* de type *arabino*.

#### 5.4.5 Réduction sélective pour l'isomère 1,3-*syn*

Les résultats préliminaires montrent qu'une sélectivité pour le produit 1,3-*syn* peut être obtenue, mais un travail d'optimisation reste à faire pour atteindre le niveau de sélectivité observé dans la synthèse de l'isomère 1,3-*anti*.

Le principal problème identifié jusqu'à maintenant est la difficulté à former correctement le chélate. En effet, le produit de réduction complète (**5.27**) a toujours été observé dans nos premiers tests (Schéma 64). L'utilisation de la triéthyleborane en condition acide<sup>120</sup> a mené à des sélectivités faible (*ca.* 2-3:1) en faveur de l'isomère *syn*.



Il sera intéressant de tester le catécholborane, pour améliorer la sélectivité obtenue dans la conversion de **5.13** à **5.04**.



## 5.5 Glycosylation

### 5.5.1 Synthèse de l'analogue de nucléoside 1',2'-*trans*

Pour accéder au NA 1',2'-*trans*, le substrat **5.02** portant des benzoates aux positions C1' et C2' a été préparé en présence de BzCl et de triéthylamine dans un rendement de 75% (Schéma 65). Un simple traitement avec l'éthylène diamine pour détruire l'excès de chlorure de benzoyle suivi d'une filtration sur silice retourne le produit suffisamment propre pour être utilisé immédiatement.

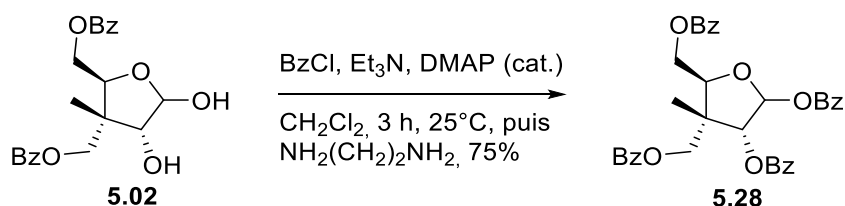
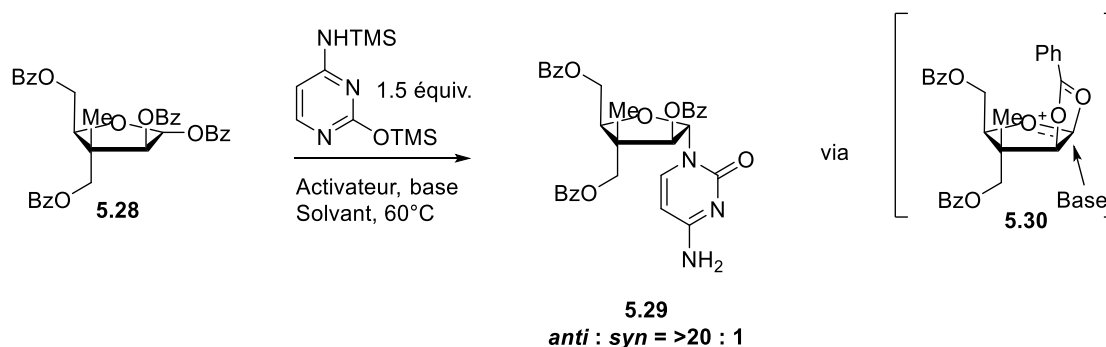


Schéma 65 : Préparation du tétrabenzoate **5.28**

L'activation de la position anomérique avec TMSOTf génère l'oxocarbénium stabilisé par le benzoate en position C2'. Cette assistance anchimérique stabilise l'oxocarbénium et bloque la face du dessus (**5.30**) pour donner l'analogue de nucléoside 1',2'-*trans*. En présence de 4 équivalents de TMSOTf dans l'acétonitrile, l'analogue de nucléoside **5.29** est récupéré dans un faible rendement de 35% (Tableau 5, entrée 1). Aucune réaction n'est observée dans le dichloroéthane comme solvant (entrée 2). L'utilisation d'un autre acide de Lewis, tel BF<sub>3</sub>•OEt<sub>2</sub> dans l'acétonitrile n'apporte aucune amélioration au rendement (entrée 3). L'addition d'une base azotée (2,6-lutidine ou DBU) améliore légèrement le rendement à 41 et 44% respectivement (entrée 4-5). Finalement, l'utilisation de 2 équivalents de TMSOTf plutôt que 4 a permis d'améliorer le rendement à 77% (entrée 6). Dans tous les cas, un seul diastéréoisomère est observé par RMN <sup>1</sup>H du brut réactionnel.

Tableau 5 : Optimisation de la glycosylation pour générer l'AN 1',2'-*trans*



Entrée	Activateur (éq.)	Solvant*	Base (éq.)	Rendement (%)
1	TMSOTf (4)	MeCN	-	35
2	TMSOTf (4)	DCE	-	PD
3	BF <sub>3</sub> •OEt <sub>2</sub>	MeCN	-	29
4	TMSOTf (4)	MeCN	2,6-lutidine (4)	41
5	TMSOTf (4)	MeCN	DBU (4)	44
6	TMSOTf (2)	MeCN	-	77

\*Nucléobase silylée utilisée en solution (*ca.* 0.3M) dans le DCE

L'analogue de nucléoside final (**5.31**) est obtenu suite au clivage des groupements protecteurs dans le méthanol en présence d'hydroxyde de sodium à 50°C (Schéma 66a). L'analogue de nucléoside **5.31** est ainsi récupéré dans un rendement de 64% après purification sur phase inverse. Nous avons aussi développé un processus de glycosylation/déprotection en un pot réactionnel (Schéma 66b). Suite à la glycosylation, la réaction est parachevée en ajoutant de la triéthylamine suivi de l'évaporation des résidus volatiles. Le brut réactionnel est solubilisé dans le méthanol, du NaOH aqueux est ajouté et le milieu réactionnel est chauffé à 50°C. Finalement, le pH est ajusté à 7 avec l'acide formique, le méthanol est évaporé et le produit **5.31** est récupéré suite à une purification sur phase inverse dans un rendement global de 70%, ce qui est mieux que le rendement sur deux étapes séparées (50%).

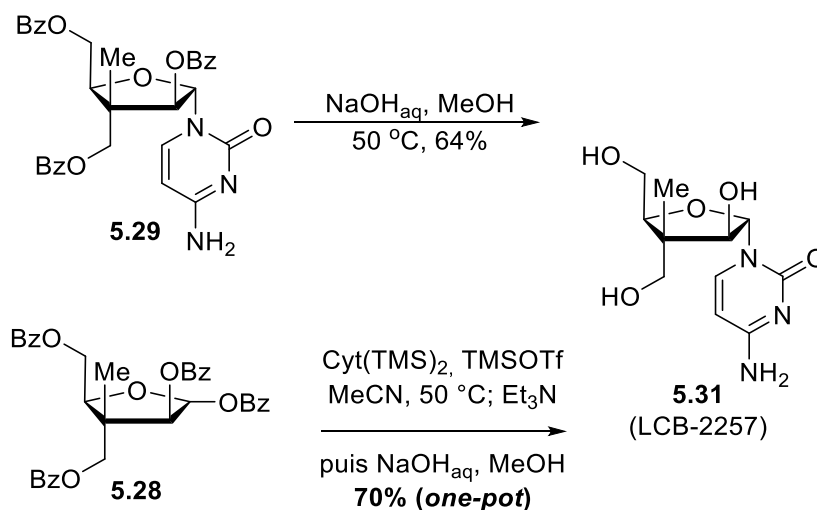


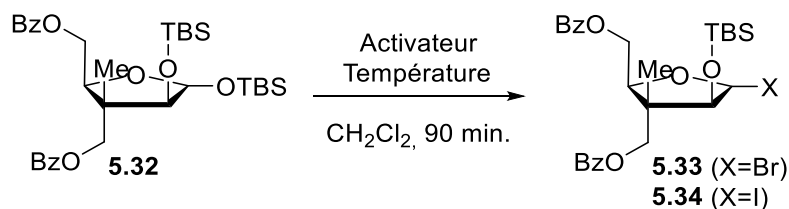
Schéma 66 : Procédure *one-pot* de glycosylation/déprotection

### 5.5.2 Synthèse du motif 1',2'-*cis*

L'analogue de nucléoside ayant la stéréochimie relative 1',2'-*cis* est préparé en traitant le lactol en présence de  $\text{TBSOTf}$  pour donner **5.32**. L'activation de la position anomérique avec  $\text{Me}_2\text{BBR}^{40}$  ne fonctionne pas à la température ambiante et le produit de départ est récupéré (

Tableau 6, entrée 1). En augmentant la température à  $40^\circ\text{C}$ , l'activation est complète en 90 minutes et deux signaux pouvant correspondre au bromofuranose **5.31** sont observés dans le brut réactionnel par RMN  $^1\text{H}$  (entrée 2). De façon similaire, le dicyclohexyliodoborane ( $\text{Cy}_2\text{BI}$ ), retourne le produit de départ intact à  $25^\circ\text{C}$  et l'activation est complète en 90 minutes à  $40^\circ\text{C}$  (entrées 3-4). Ces produits ont un temps de vie relativement courts (décomposition complète en une nuit dans le chloroforme), ils sont instables et ne peuvent pas être purifiés.

Tableau 6 : Activation de substrat **5.30** en présence de Me<sub>2</sub>BBr ou de Cy<sub>2</sub>BI



Entrée	Activateur (1.5 éq.)	X	Température (°C)	Observations
1	Me <sub>2</sub> BBr	Br	25	P.D. récupéré
2	Me <sub>2</sub> BBr	Br	40	Réaction complète (RMN <sup>1</sup> H)
3	Cy <sub>2</sub> BI	I	25	P.D. récupéré
4	Cy <sub>2</sub> BI	I	40	Réaction complète (RMN <sup>1</sup> H)

Quant à la glycosylation, celle-ci est très lente pour le bromofuranose, une conversion partielle étant observée après 24h à 40°C (donnée non illustrée). Quant à l'iodofuranose, la glycosylation est complète en 3 heures à 40°C et seul le produit 1',2'-*cis* est observé sur le brut réactionnel par RMN <sup>1</sup>H et récupéré dans un rendement de 60% (Schéma 67).

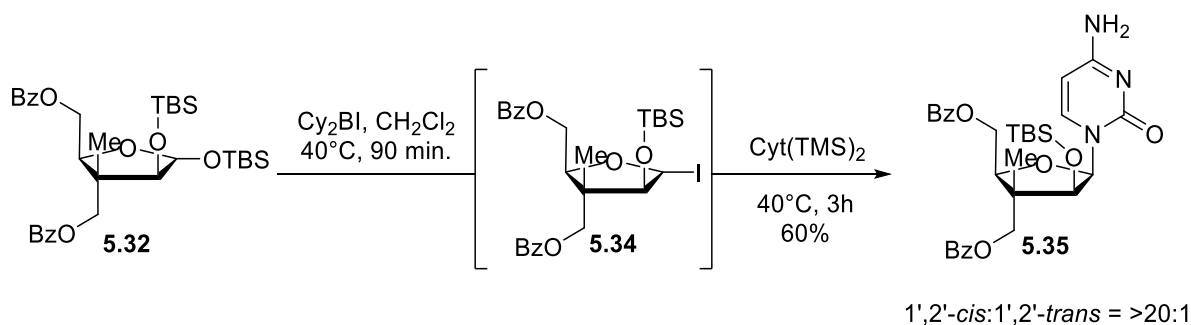


Schéma 67 : Conditions de glycosylation pour la préparation de l'AN 1',2'-*cis*

Le groupement protecteur TBS s'est montré très résilient, nécessitant un excès de TBAF pour achever la déprotection complète ce qui mène à des purifications difficiles. Nous avons donc testé la glycosylation sur un substrat portant des groupements protecteurs TES plutôt que TBS (Schéma 68). L'avantage principal de ce groupement est qu'il est assez facilement enlevé en conditions acide.

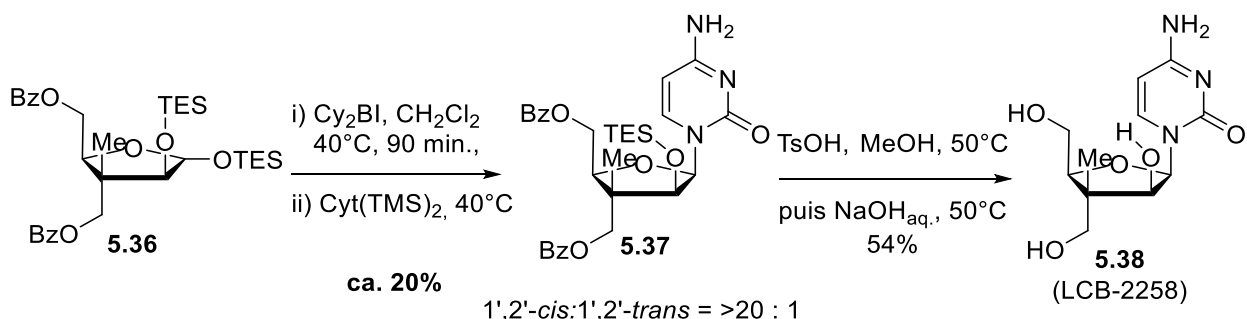


Schéma 68 : Conditions de glycosylation et déprotection pour la préparation de **5.38**

Les conditions de glycosylation utilisées pour le substrat possédant des groupements TBS ont pu être transposées pour le substrat **5.36** portant des groupements TES. Cependant, suite à la purification, le produit est isolé dans un rendement d'environ 20%. Nous avons postulé que le groupement protecteur en C2' pourrait ne pas être suffisamment résistant dans les conditions. Le produit possédant un OH libre en C2, étant très difficile à éluer sur silice, même avec les groupements benzoates, il n'a jamais été isolé. Le produit **5.36** isolé a été converti à l'analogue de nucléoside **5.37** suite à un traitement avec TsOH puis NaOH dans le méthanol à 50°C pour cliver tous les groupements protecteurs dans un rendement de 54%.

Une procédure glycosylation/déprotection analogue à celle développée pour la préparation du produit 1',2'-*trans* a été développée (Schéma 69). À la fin de la réaction de glycosylation, celle-ci est parachevée en ajoutant 2 équivalents de triéthylamine suivi de l'évaporation des résidus volatiles. Le brut réactionnel est ensuite solubilisé dans le méthanol, l'acide *para*-toluènesulfonique est ajouté et le mélange est chauffé à 50°C pour compléter le clivage du groupement protecteur en C2'. Ensuite, un excès de NaOH aqueux est ajouté et le chauffage est poursuivi pour cliver les benzoates. En suivant cette procédure, l'analogue de nucléoside **5.38** est récupéré dans un rendement de 50% à partir du lactol **5.02** après purification sur phase inverse.

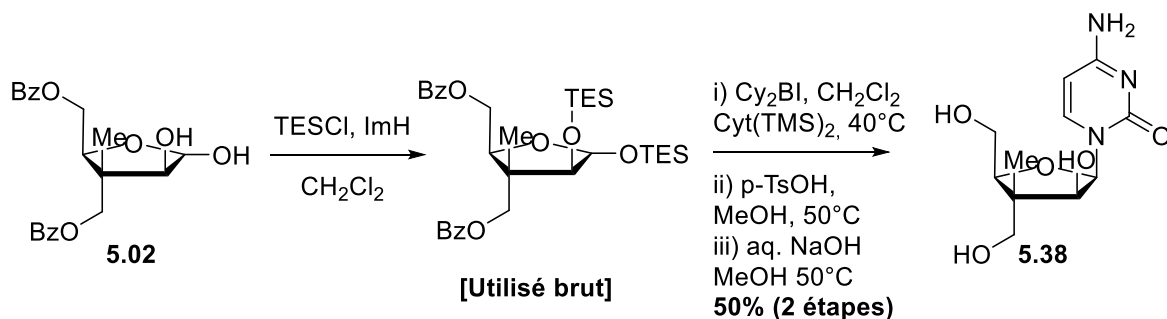


Schéma 69 : Conversion du lactol **5.02** en analogue 1',2'-*cis* **5.37**

## 5.6 Conclusion

Nous avons proposé une rétrosynthèse permettant d'accéder à un maximum de diversité pour la préparation d'analogues de nucléosides de façon complètement stéréosélective. Nous avons démontré que les analogues de nucléosides 1',2'-*trans* et 1',2'-*cis* pouvaient être préparés à partir du même lactol suite à la réduction stéréosélective d'une  $\beta$ -hydroxyénone pour donner le produit 1,3-*anti*. Des résultats préliminaires montrent que la réduction sélective pour l'isomère 1,3-*syn* est possible et l'optimisation des conditions réactionnelles est en cours. Ces analogues de nucléosides 1',2'-*cis* et 1',2'-*trans* incorporant notre centre quaternaire ainsi qu'un oxygène en C2' pourront être testés pour comparer avec la librairie d'analogues portant un fluore en C2' pour des applications comme agents anticancer et antiviral. Il sera intéressant de voir si la méthode de fonctionnalisation sélective pour introduire le phosphoramidate développée pour les analogues fluorés peut s'appliquer pour les analogues portant un oxygène en position C2'.

## Conclusion Générale

L'objectif de ce mémoire était de développer une synthèse d'analogues de nucléosides portant un centre quaternaire carboné en C3' permettant la diversification efficace d'intermédiaires avancés. La sélection de groupements protecteurs orthogonaux a permis de préparer de nouveaux analogues portant un fluoro en C2' et un phosphoramidate en position C3' ou C5', malgré les problèmes rencontrés lors de la réaction de glycosylation. Afin d'améliorer l'efficacité générale de la synthèse, une méthodologie permettant la diversification d'intermédiaires complètement déprotégés préparés par une méthodologie non différenciée a été développée. La librairie ciblée d'analogues de nucléosides préparés a permis d'identifier LCB-2187 comme analogue de nucléoside intéressant contre le cytomégalo virus humain.

Une méthodologie pour construire le centre quaternaire carboné utilisant la catalyse photorédox a été développée. L'utilisation d'une faible charge catalytique dans un montage simple permet de générer le centre quaternaire allylé et vinylé avec d'excellentes sélectivités (>20:1) et d'excellents rendements. Une étude computationnelle pour mieux comprendre l'origine de l'excellente sélectivité pour le produit 2,3-*syn* lors du transfert intramoléculaire a été réalisée.

Une voie de synthèse permettant d'accéder à des analogues de nucléosides portant un centre quaternaire en position C3' et un oxygène en position C2' a aussi été développée. La première stratégie utilisée exploitait la synthèse stéréosélective acyclique d'une cyanhydrine. La conversion de celle-ci en dithioacétal permet l'utilisation de notre stratégie acyclique pour la construction stéréosélective du lien glycosidique suivi d'une cyclisation O4'→C1 permettant de générer les analogues de nucléosides 1',2'-*trans* de type *xylo* avec de hautes sélectivités. Une seconde voie de synthèse exploitant une oxydation allylique suivie de la réduction stéréodivergente de la  $\beta$ -hydroxyénone permet la génération du diol 1,3-*anti*. Celui-ci peut ensuite être converti aux analogues de nucléoside de type *arabino* 1',2'-*cis* et 1',2'-*trans* avec d'excellentes sélectivités. Cette stratégie montre un bon potentiel pour la préparation d'analogues de nucléoside de type *ribo* 1',2'-*cis* et 1',2'-*trans* via une réduction sélective pour le diol 1,3-*syn*. Il sera intéressant de voir si la méthode de fonctionnalisation sélective

développée pour les analogues fluorés pour introduire un groupement phosphoramidate peut s'appliquer pour les analogues portant un oxygène en position C2'.

## Partie expérimentale

### Remarques générales

Toutes les réactions nécessitant des conditions anhydres ont été effectuées sous atmosphère positive d'argon ou d'azote dans des montages préalablement séchés à l'étuve (60 °C) et flambés sous vide. Les réactifs disponibles commercialement ont été utilisés sans purification supplémentaire. Le fluorure de césium a été activé en le chauffant à 120 °C sous vide pendant 2 jours. La nomenclature des composés a été obtenue à partir du logiciel *ChemDraw Professional* (version 16.0). La partie expérimentale a été rédigée en anglais et est présentée à l'Annexe A, tel que permis par le *Guide de présentation des mémoires et des thèses de la Faculté des études supérieures et postdoctorales de l'Université de Montréal*.

### Solvants et chromatographie

Les solvants anhydres ont tous été séchés avec des tamis moléculaires de 4Å (1-2 mm) préalablement activés par chauffage à 180 °C pendant 48h sous vide. Lorsque mentionné, les produits réactionnels ont été purifiés par chromatographie *flash* sur un gel de silice (porosité : 60 Å, taille : 40-75 µm) avec des solvants de grade HPLC à l'aide d'un appareil de type *Biotage Isolera One* (version 1.3.6). Les chromatographies sur couche mince (CCM) ont été effectuées sur des plaques F254 de gel de silice 60 sur aluminium (EMD Chemicals Inc.). Après élution, les produits ont d'abord été révélés par lampe UV, puis par une solution aqueuse de permanganate de potassium.

### Instrumentation

Les spectres de résonnance magnétique nucléaire de proton (RMN  $^1\text{H}$ ) et carbone (RMN  $^{13}\text{C}$ ) ont été enregistrés à l'aide des appareils de type *Varian Unity INOVA* (500 MHz) en utilisant le pic résiduel de solvant non deutéré comme référence interne. Les déplacements



chimiques des signaux sont rapportés en partie par million ( $\delta$ , ppm), auxquels s'ajoutent les données de multiplicité, de constante de couplage en hertz ( $J$ , Hz) et de valeur d'intégration pour les spectres RMN  $^1\text{H}$ . La multiplicité a été assignée selon le code suivant : s (singulet), apps (singulet apparent), d (doublet), appd (doublet apparent), dd (doublet de doublet), t (triplet), appt (triplet apparent), q (quadruplet), appq (quadruplet apparent) et m (multiplet).

Les spectres IR ont été enregistrés à l'aide d'un spectrophotomètre à transformée de Fourier (FTIR) de type *ABB Bomen* (série MB) à partir d'un film de produit purifié sur une pastille de NaCl. La position des pics en mode de transmittance est rapportée en  $\text{cm}^{-1}$  et le spectre a été corrigée en soustrayant le spectre de la pastille seule.

Les pouvoirs rotatoires  $[\alpha]_{25}^D$  ont été mesurés à température ambiante à l'aide d'un polarimètre *PerkinElmer 343* par la raie D du sodium (589 nm) avec une cellule de 1.0 mL et d'un parcours optique de 9.998 cm. La concentration (en g/100 mL) ainsi que le solvant utilisé sont également rapportés.

Les analyses de masse de basse et de haute résolution (HRMS) ont été réalisées par la *Plateforme de découvertes en protéomique* à l'Institut de Recherches Cliniques de Montréal (IRCM). Les spectres ont été enregistrés sur un appareil *LTQ Orbitrap XL* (Thermo Fisher) avec un mode d'ionisation par électronébulisateur (ESI) couplé à un piège à ions (IT). Les valeurs sont rapportées en utilisant le ratio  $m/z$  (masse/charge)

### **Méthodologie de calcul DFT**

Les calculs basés sur la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) ont tous été effectués avec le logiciel Gaussian 09 (révision A.02).<sup>121</sup> L'optimisation des différentes structures à l'état fondamental (É.F.) et à l'état de transition (É.T.) a été réalisée en utilisant la fonctionnelle BHandHLYP/TZVP

## Bibliographie

1. Jordheim, L. P.; Durantel, D.; Zoulim, F.; Dumontet, C. *Nat. Rev. Drug Discov.* **2013**, *12*, 447.
2. Fischer, E. *Ber. Dtsch. Chem. Ge* **1890**, *23* (1), 370-394.
3. (a) Galmarini, C.; Popowycz, F.; Joseph, B. *Curr. Med. Chem.* **2008**, *15* (11), 1072-1082; (b) Cihlar, T.; Ray, A. S. *Antiviral Res* **2010**, *85* (1), 39-58; (c) Herdewijn, P. *Drug Discovery Today* **1997**, *2* (6), 235-242.
4. Galmarini, C. M.; Jordheim, L.; Dumontet, C. *Expert Review of Anticancer Therapy* **2003**, *3* (5), 717-728.
5. Young, J. D.; Yao, S. Y. M.; Baldwin, J. M.; Cass, C. E.; Baldwin, S. A. *Mol. Aspects Med.* **2013**, *34* (2), 529-547.
6. Young, J. D.; Yao, S. Y. M.; Sun, L.; Cass, C. E.; Baldwin, S. A. *Xenobiotica* **2008**, *38* (7-8), 995-1021.
7. Sabini, E.; Ort, S.; Monnerjahn, C.; Konrad, M.; Lavie, A. *Nat. Struct. Mol. Biol* **2003**, *10* (7), 513.
8. Galmarini, C. M.; Mackey, J. R.; Dumontet, C. *Leukemia* **2001**, *15*, 875.
9. Bergman, A.; Kuiper, C.; Myhren, F.; Sandvold, M.; Hendriks, H.; Peters, G. *Nucleosides, Nucleotides and Nucleic Acids* **2004**, *23* (8-9), 1523-1526.
10. Heinemann, V.; Xu, Y.-Z.; Chubb, S.; Sen, A.; Hertel, L. W.; Grindey, G. B.; Plunkett, W. *Cancer research* **1992**, *52* (3), 533-539.
11. De Clercq, E.; Li, G. *Clin. Microbiol. Rev.* **2016**, *29* (3), 695-747.
12. Delfraissy, J.-F.; Gougard, C. Revue critique de l'actualité scientifique internationale sur le VIH et les virus des hépatites [http://www.pistes.fr/transcriptases/47\\_414.htm](http://www.pistes.fr/transcriptases/47_414.htm). (accessed 25 février 2019).
13. de Sousa Cavalcante, L.; Monteiro, G. *Eur. J. Pharmacol.* **2014**, *741*, 8-16.
14. Gandhi, V.; Legha, J.; Chen, F.; Hertel, L. W.; Plunkett, W. *Cancer research* **1996**, *56* (19), 4453-4459.
15. Huang, P.; Chubb, S.; Hertel, L. W.; Grindey, G. B.; Plunkett, W. *Cancer research* **1991**, *51* (22), 6110-6117.
16. Koizumi, K.; Tanno, S.; Nakano, Y.; Habiro, A.; Izawa, T.; Mizukami, Y.; Okumura, T.; Kohgo, Y. *Anticancer Res.* **2005**, *25* (5), 3347-3353.
17. Rudin, D. L.; Niu, N.; Kalari, K. R.; Gilbert, J. A.; Ames, M. M.; Wang, L. *J. Drug Metab. Toxicol.* **2011**, *2*, 107.
18. Giovannetti, E.; Del Tacca, M.; Mey, V.; Funel, N.; Nannizzi, S.; Ricci, S.; Orlandini, C.; Boggi, U.; Campani, D.; Del Chiaro, M. *Cancer research* **2006**, *66* (7), 3928-3935.
19. (a) Minami, K.; Shinsato, Y.; Yamamoto, M.; Takahashi, H.; Zhang, S.; Nishizawa, Y.; Tabata, S.; Ikeda, R.; Kawahara, K.; Tsujikawa, K. *J. Pharmacol. Sci.* **2015**, *127* (3), 319-325; (b) Wang, C.; Zhang, W.; Fu, M.; Yang, A.; Huang, H.; Xie, J. *Oncology reports* **2015**, *33* (1), 383-390.
20. Fung, A.; Jin, Z.; Dyatkina, N.; Wang, G.; Beigelman, L.; Deval, J. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2014**, AAC. 02666-14.
21. Gillis, E. P.; Eastman, K. J.; Hill, M. D.; Donnelly, D. J.; Meanwell, N. A. *J. Med. Chem.* **2015**, *58* (21), 8315-8359.
22. Murray, M. *Curr. Drug. Metab.* **2000**, *1* (1), 67-84.

23. (a) Bolton, J. L.; Trush, M. A.; Penning, T. M.; Dryhurst, G.; Monks, T. J. *Chem. Res. Toxicol.* **2000**, *13* (3), 135-160; (b) Wu, Y.-J.; Davis, C. D.; Dworetzky, S.; Fitzpatrick, W. C.; Harden, D.; He, H.; Knox, R. J.; Newton, A. E.; Philip, T.; Polson, C. *J. Med. Chem.* **2003**, *46* (18), 3778-3781.
24. Cahard, D.; McGuigan, C.; Balzarini, J. *Mini-Rev. Med. Chem.* **2004**, *4* (4), 371-381.
25. McGuigan, C.; Murziani, P.; Slusarczyk, M.; Gonczy, B.; Vande Voorde, J.; Liekens, S.; Balzarini, J. *J. Med. Chem.* **2011**, *54* (20), 7247-7258.
26. Sofia, M. J.; Bao, D.; Chang, W.; Du, J.; Nagarathnam, D.; Rachakonda, S.; Reddy, P. G.; Ross, B. S.; Wang, P.; Zhang, H.-R. *J. Med. Chem.* **2010**, *53* (19), 7202-7218.
27. Slusarczyk, M.; Lopez, M. H.; Balzarini, J.; Mason, M.; Jiang, W. G.; Blagden, S.; Thompson, E.; Ghazaly, E.; McGuigan, C. *J. Med. Chem.* **2014**, *57* (4), 1531-1542.
28. Eisenberg, E. J.; He, G.-X.; Lee, W. A. *Nucleosides, Nucleotides and Nucleic Acids* **2001**, *20* (4-7), 1091-1098.
29. Barth, R.; Rose, C. A.; Schöne, O. Synthetic Routes to Sofosbuvir. In *Synthesis of Heterocycles in Contemporary Medicinal Chemistry*, Časar, Z., Ed. Springer International Publishing: Cham, 2016; pp 51-88.
30. Wilson, L. J.; Hager, M. W.; El-Kattan, Y. A.; Liotta, D. C. *Synthesis* **1995**, *1995* (12), 1465-1479.
31. (a) Niedballa, U.; Vorbrueggen, H. *J. Org. Chem.* **1974**, *39* (25), 3654-3660; (b) Vorbrüggen, H.; Krolikiewicz, K.; Bennua, B. *Chem. Ber.* **1981**, *114* (4), 1234-1255.
32. Vorbruggen, H. R.-P., C. Handbook of Nucleoside Synthesis; John Wiley & Sons: New York: 2001.
33. (a) Mizuno, Y.; Ikehara, M.; Watanabe, K.; Suzaki, S. *Chem. Pharm. Bull.* **1963**, *11* (8), 1091-1094; (b) Wolfrom, M.; Garg, H.; Horton, D. *J. Org. Chem.* **1965**, *30* (4), 1096-1098; (c) Hanessian, S.; Dixit, D. M.; Liak, T. J. *Pure Appl. Chem.* **1981**, *53* (1), 129-148.
34. Hager, M. W.; Liotta, D. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113* (13), 5117-5119.
35. Chapdelaine, D.; Cardinal-David, B.; Prévost, M.; Gagnon, M.; Thumin, I.; Guindon, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131* (47), 17242-17245.
36. (a) Thèse de doctorat de Starr Dostie, Université de McGill; (b) Dostie, S.; Prévost, M.; Mochirian, P.; Tanveer, K.; Andrella, N.; Rostami, A.; Tambutet, G.; Guindon, Y. *J. Org. Chem.* **2016**, *81* (22), 10769-10790; (c) Richardson, K. A.; Vega, T. P.; Richardson, F. C.; Moore, C. L.; Rohloff, J. C.; Tomkinson, B.; Bendele, R. A.; Kuchta, R. D. *Biochem. Pharmacol.* **2004**, *68* (12), 2337-2346.
37. Prévost, M.; Dostie, S.; Waltz, M.-È.; Guindon, Y. *J. Org. Chem.* **2014**, *79* (21), 10504-10525.
38. Seela, F.; Winkeler, H. D. *J. Org. Chem.* **1982**, *47* (2), 226-230.
39. Hanessian, S.; Condé, J. J.; Lou, B. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36* (33), 5865-5868.
40. Prévost, M.; St-Jean, O.; Guindon, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132* (35), 12433-12439.
41. Brown, K.; Dixey, M.; Weymouth-Wilson, A.; Linclau, B. *Carbohydr. Res.* **2014**, *387*, 59-73.
42. (a) Guindon, Y., IRCM, Patent US 2010/0093737 A1 (2010); (b) Guindon, Y. M., P.; Nemer, M.; Prévost, M. Nucleoside Analogues and Methods of use thereof, 2017, PCT/CA2017/051096.
43. Marquez, V. E.; Schroeder, G. K.; Ludek, O. R.; Siddiqui, M. A.; Ezzitouni, A.; Wolfenden, R. *Nucleosides, Nucleotides and Nucleic Acids* **2009**, *28* (5-7), 614-632.
44. Harvey, S. C.; Prabhakaran, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108* (20), 6128-6136.

45. Damaraju, V. L.; Mowles, D.; Smith, K. M.; Yao, S. Y.; Young, J. D.; Marquez, V. E.; Cass, C. E. *ChemBiochem* **2011**, *12* (18), 2774-2778.
46. Ludek, O. R.; Marquez, V. E. *Tetrahedron* **2009**, *65* (41), 8461-8467.
47. Nakamura, T.; Zhao, Y.; Yamagata, Y.; Hua, Y.-j.; Yang, W. *Nature* **2012**, *487* (7406), 196.
48. Tambutet, G.; Becerril-Jiménez, F.; Dostie, S.; Simard, R.; Prévost, M.; Mochirian, P.; Guindon, Y. *Org. Lett.* **2014**, *16* (21), 5698-5701.
49. Fráter, G.; Müller, U.; Günther, W. *Tetrahedron* **1984**, *40* (8), 1269-1277.
50. Beeson, T. D.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127* (24), 8826-8828.
51. Wuts, P. G. M., & Greene, T. W. 1. (2007). *Greene's protective groups in organic synthesis*, fourth edition (4th ed.). Hoboken, N.J.: Wiley-Interscience.
52. (a) Grynkiewicz, G. *Pol. J. Chem.* **1979**, *53*, 1571-1579; (b) Downey, A. M.; Richter, C.; Pohl, R.; Mahrwald, R.; Hocek, M. *Org. Lett.* **2015**, *17* (18), 4604-4607.
53. (a) Howell, H. G.; Brodfuehrer, P. R.; Brundidge, S. P.; Benigni, D. A.; Sapino Jr, C. J. *Org. Chem.* **1988**, *53* (1), 85-88; (b) Okabe, M.; Sun, R. C.; Zenchoff, G. B. *J. Org. Chem.* **1991**, *56* (14), 4392-4397.
54. Thèse de doctorat de Benoit Cardinal-David, Université de Montréal.
55. Ross, B. S.; Ganapati Reddy, P.; Zhang, H.-R.; Rachakonda, S.; Sofia, M. J. *J. Org. Chem.* **2011**, *76* (20), 8311-8319.
56. Michel Prévost, Résultats non-publiés
57. Lurain, N. S.; Chou, S. *Clin. Microbiol. Rev.* **2010**, *23* (4), 689-712.
58. Simmons, B.; Liu, Z.; Klapars, A.; Bellomo, A.; Silverman, S. M. *Org. Lett.* **2017**, *19* (9), 2218-2221.
59. Thèse de doctorat de Guillaume Tambutet, Université de Montréal.
60. (a) Prier, C. K.; Rankic, D. A.; MacMillan, D. W. *Chem. Rev.* **2013**, *113* (7), 5322-5363; (b) Nicewicz, D. A.; MacMillan, D. W. *Science* **2008**, *322* (5898), 77-80; (c) Romero, N. A.; Nicewicz, D. A. *Chem. Rev.* **2016**, *116* (17), 10075-10166.
61. McCusker, J. K. *Acc. Chem. Res.* **2003**, *36* (12), 876-887.
62. Campagna, S. P., F.; Nastasi, F.; Bergamini, G.; Balzani, V. *Top. Curr. Chem.* **2007**, *280*, 117.
63. Takeda, H.; Ishitani, O. *Coord. Chem. Rev.* **2010**, *254* (3), 346-354.
64. Lowry, M. S.; Bernhard, S. *Chemistry – A European Journal* **2006**, *12* (31), 7970-7977.
65. Lalevée, J.; Blanchard, N.; Tehfe, M.-A.; Morlet-Savary, F.; Fouassier, J. P. *Macromolecules* **2010**, *43* (24), 10191-10195.
66. Ischay, M. A.; Anzovino, M. E.; Du, J.; Yoon, T. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130* (39), 12886-12887.
67. Narayanam, J. M.; Tucker, J. W.; Stephenson, C. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131* (25), 8756-8757.
68. Duplessis, M.; Waltz, M.-E.; Bencheqroun, M.; Cardinal-David, B.; Guindon, Y. *Org. Lett.* **2009**, *11* (14), 3148-3151.
69. Mémoire de Maitrise de Marie-Ève Waltz, Université de Montréal.
70. Nguyen, J. D.; Tucker, J. W.; Konieczynska, M. D.; Stephenson, C. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133* (12), 4160-4163.
71. Furst, L.; Matsuura, B. S.; Narayanam, J. M. R.; Tucker, J. W.; Stephenson, C. R. *J. Org. Lett.* **2010**, *12* (13), 3104-3107.
72. Ruthenium(II), Tris(2,2'-bipyridine-κN1,κN1')-, (OC-6-11). In *EROS*.

73. David W.C. MacMillan. Alkylation of sp<sup>3</sup> C-H Bonds via Metallaphotoredox/HAT Catalysis,. <http://chemlabs.princeton.edu/macmillan/reactions/4364/> (accessed 15 octobre 2018).
74. (a) Tucker, J. W.; Zhang, Y.; Jamison, T. F.; Stephenson, C. R. *Angew. Chem.* **2012**, *124* (17), 4220-4223; (b) Garlets, Z. J.; Nguyen, J. D.; Stephenson, C. R. *Isr. J. Chem.* **2014**, *54* (4), 351-360.
75. Mémoire de Maitrise de Martin Duplessis, 2005, Université de Montréal.
76. Baldwin, J. E. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1976**, (18), 734-736.
77. Beckwith, A. L. J.; Easton, C. J.; Serelis, A. K. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1980**, (11), 482-483.
78. (a) Ibrahim, M. R.; Jorgensen, W. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111* (3), 819-824; (b) Wilt, J. W. *Tetrahedron* **1985**, *41* (19), 3979-4000; (c) Wilt, J. W.; Luszytk, J.; Peeran, M.; Ingold, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110* (1), 281-287.
79. Lambert, J. B.; Zhao, Y.; Emblidge, R. W.; Salvador, L. A.; Liu, X.; So, J.-H.; Chelius, E. C. *Acc. Chem. Res.* **1999**, *32* (2), 183-190.
80. Walton, J. C.; Kanada, R.; Iwamoto, T.; Shuto, S.; Abe, H. *J. Org. Chem.* **2017**, *82* (13), 6886-6894.
81. Sakaguchi, N.; Hirano, S.; Matsuda, A.; Shuto, S. *Org. Lett.* **2006**, *8* (15), 3291-3294.
82. (a) Mohr, M.; Zipse, H.; Marx, D.; Parrinello, M. *The Journal of Physical Chemistry A* **1997**, *101* (47), 8942-8948; (b) Matsubara, H.; Ryu, I.; Schiesser, C. H. *J. Org. Chem.* **2005**, *70* (9), 3610-3617; (c) Matsubara, H.; Ryu, I.; Schiesser, C. H. *Org. Biomol. Chem* **2007**, *5* (20), 3320-3324; (d) Godin, F.; Prévost, M.; Gorelsky, S. I.; Mochirian, P.; Nguyen, M.; Viens, F.; Guindon, Y. *Chemistry – A European Journal* **2013**, *19* (28), 9308-9318.
83. Beckwith Athelstan, L.; Zimmerman, J. *J. Org. Chem.* **1991**, *56* (20), 5791-5796.
84. Curran, D. P.; Chang, C. T. *J. Org. Chem.* **1989**, *54* (13), 3140-3157.
85. Hiroshi, S.; Koichiro, O.; Kiitiro, U. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1997**, *70* (9), 2255-2263.
86. Koreeda, M.; Hamann, L. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112* (22), 8175-8177.
87. Philippe Mochirian, Résultats non-publiés
88. Tadano, K.; Idogaki, Y.; Yamada, H.; Suami, T. *J. Org. Chem.* **1987**, *52* (7), 1201-1210.
89. Hart, D. J.; Patterson, S.; Unch, J. P. *Synlett* **2003**, *2003* (09), 1334-1338.
90. (a) Brown, S. P.; Brochu, M. P.; Sinz, C. J.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125* (36), 10808-10809; (b) Simonovich, S. P.; Van Humbeck, J. F.; MacMillan, D. W. *Chem. Sci.* **2012**, *3* (1), 58-61.
91. (a) Kano, T.; Mii, H.; Maruoka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131* (10), 3450-3451; (b) Kaplan, W.; Khatri, H. R.; Nagorny, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138* (22), 7194-7198.
92. Rubottom, G. M.; Gruber, J. M.; Boeckman, R. K.; Ramaiah, M.; Medwid, J. B. *Tetrahedron Lett.* **1978**, *19* (47), 4603-4606.
93. Lussier, T.; Waltz, M.-È.; Freure, G.; Mochirian, P.; Dostie, S.; Prévost, M.; Guindon, Y. *Arkivoc, Manuscript ID SH-10832YP*.
94. Godin, F.; Duplessis, M.; Buonomano, C.; Trinh, T.; Houde, K.; Chapdelaine, D.; Rodrigue, J.; Boutros, A.; Guindon, Y. *Org. Chem. Front.* **2014**, *1* (8), 974-982.
95. Wever, W. J.; Cinelli, M. A.; Bowers, A. A. *Org. Lett.* **2013**, *15* (1), 30-33.
96. Bode, S. E.; Wolberg, M.; Müller, M. *Synthesis* **2006**, *2006* (04), 557-588.
97. Nakamura, A.; Nakada, M. *Synthesis* **2013**, *45* (11), 1421-1451.
98. Wilde, N. C.; Isomura, M.; Mendoza, A.; Baran, P. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136* (13), 4909-4912.

99. (a) Chen, M. S.; Prabakaran, N.; Labenz, N. A.; White, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127* (19), 6970-6971; (b) Heumann, A.; Åkermarck, B. *Angewandte Chemie International Edition in English* **1984**, *23* (6), 453-454; (c) Grennberg, H.; Bäckvall, J.-E. *Chemistry – A European Journal* **1998**, *4* (6), 1083-1089.
100. (a) Salmond, W. G.; Barta, M. A.; Havens, J. L. *J. Org. Chem.* **1978**, *43* (10), 2057-2059; (b) Krumpolc, M.; Rocek, J. *Inorg. Chem.* **1985**, *24* (4), 617-621.
101. Day, J.; Lindstrom, M.; Skell, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96* (17), 5616-5617.
102. (a) Shing, T. K. M.; Yeung, Su, P. L. *Org. Lett.* **2006**, *8* (14), 3149-3151; (b) Ochiai, M.; Ito, T.; Takahashi, H.; Nakanishi, A.; Toyonari, M.; Sueda, T.; Goto, S.; Shiro, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118* (33), 7716-7730; (c) Honma, M.; Nakada, M. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48* (9), 1541-1544; (d) Zhao, Y.; Yeung, Y.-Y. *Org. Lett.* **2010**, *12* (9), 2128-2131.
103. (a) Sharpless, K. B.; Lauer, R. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94* (20), 7154-7155; (b) Umbreit, M. A.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99* (16), 5526-5528; (c) El-Feraly, F. S.; Benigni, D. A.; McPhail, A. T. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1983**, (0), 355-364; (d) Blay, G.; Cardona, L.; Garcia, B.; Pedro, J. R. *J. Org. Chem.* **1993**, *58* (25), 7204-7208.
104. Nickel, A.; Maruyama, T.; Tang, H.; Murphy, P. D.; Greene, B.; Yusuff, N.; Wood, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126* (50), 16300-16301.
105. Gao, Y.-R.; Wang, D.-Y.; Wang, Y.-Q. *Org. Lett.* **2017**, *19* (13), 3516-3519.
106. (a) Narasaka, K.; Pai, H. C. *Chem. Lett.* **1980**, *9* (11), 1415-1418; (b) Narasaka, K.; Pai, F.-C. *Tetrahedron* **1984**, *40* (12), 2233-2238.
107. Kau-Ming, C.; G., G. K.; E., H. G.; Kapa, P.; Oljan, R.; J., S. M. *Chem. Lett.* **1987**, *16* (10), 1923-1926.
108. Evans, D. A.; Hoveyda, A. H. *J. Org. Chem.* **1990**, *55* (18), 5190-5192.
109. Moslin, R. M.; Jamison, T. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128* (47), 15106-15107.
110. Sarko, C. R.; Collibee, S. E.; Knorr, A. L.; DiMare, M. *J. Org. Chem.* **1996**, *61* (3), 868-873.
111. (a) Oishi, T.; Nakata, T. *Acc. Chem. Res.* **1984**, *17* (9), 338-344; (b) Nakata, T.; Suenaga, T.; Nakashima, K.; Oishi, T. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30* (47), 6529-6532; (c) Fleury, E.; Lannou, M.-I.; Bistri, O.; Sautel, F.; Massiot, G.; Pancrazi, A.; Ardisson, J. *J. Org. Chem.* **2009**, *74* (18), 7034-7045.
112. (a) Kiyooka, S.-i.; Kuroda, H.; Shimasaki, Y. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27* (26), 3009-3012; (b) Mori, Y.; Kuhara, M.; Takeuchi, A.; Suzuki, M. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29* (42), 5419-5422.
113. Vedejs, E.; Duncan, S. M.; Haight, A. R. *J. Org. Chem.* **1993**, *58* (11), 3046-3050.
114. (a) Evans, D. A.; Chapman, K. T. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27* (49), 5939-5942; (b) Evans, D. A.; Chapman, K. T.; Carreira, E. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110* (11), 3560-3578.
115. Smith, A. B.; Chen, S. S. Y.; Nelson, F. C.; Reichert, J. M.; Salvatore, B. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117* (48), 12013-12014.
116. (a) Evans, D. A.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112* (17), 6447-6449; (b) Ralston, K. J.; Hulme, A. N. *Synthesis* **2012**, *44* (15), 2310-2324.
117. Gillespie, K. M.; Munslow, I. J.; Scott, P. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40* (52), 9371-9374.
118. Luche, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100* (7), 2226-2227.
119. Cerium(III) Chloride. In *EROS*.
120. Guindon, Y.; Prévost, M.; Mochirian, P.; Guérin, B. *Org. Lett.* **2002**, *4* (6), 1019-1022.
121. Frisch, M. J. T., G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R. S., G.; Barone, V.; Mennucci, B.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H. C., M.; Li, X.; Hratchian, H.

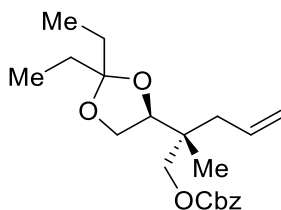
- P.; Izmaylov, A. F.; Bloino, J.; Zheng, G. S., J. L.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J. I., M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Vreven, T.; Montgomery, J., J. A.; Peralta, J. E.; Ogliaro, F.; Bearpark, M.; Heyd, J. J.; Brothers, E. K., K. N.; Staroverov, V. N.; Kobayashi, R.; Normand, J.; Raghavachari, K. R., A.; Burant, J. C.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Cossi, M.; Rega, N. M., J. M.; Klene, M.; Knox, J. E.; Cross, J. B.; Bakken, V.; Adamo, C.; Jaramillo, J. G., R.; Stratmann, R. E.; Yazyev, O.; Austin, A. J.; Cammi, R.; Pomelli, C. O., J. W.; Martin, R. L.; Morokuma, K.; Zakrzewski, V. G.; Voth, G. A. S., P.; Dannenberg, J. J.; Dapprich, S.; Daniels, A. D.; Farkas, Ö.; Foresman, J. B. O., J. V.; Cioslowski, J.; Fox, D. J. Gaussian 09, Revision; A.02; Gaussian, I. W. C., 2009.
122. Ahrendt, K. A.; Borths, C. J.; MacMillan, D. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122* (17), 4243-4244.
123. Chapdelaine, D.; Cardinal-David, B.; Prevost, M.; Gagnon, M.; Thumin, I.; Guindon, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131* (47), 17242-17245.

## **Annexe 1 : Partie expérimentale et caractérisation**



## Partie expérimentale du Chapitre 2

### (+)-Benzyl-((*R*)-2-((*S*)-2,2-diethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-2-methylpent-4-en-1-yl)carbonate (2.08)



To a stirred solution of the primary alcohol **S01**<sup>36b</sup> (1.3 g, 5.6 mmol, 1.0 equiv.) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (28 mL, 0.20 M), DMAP (2.1 g, 17 mmol, 3.0 equiv.) was added. The resulting solution was cooled to 0 °C and CbzCl (1.7 mL, 1.1 mmol, 2.0 equiv.) was added dropwise. The reaction mixture was then warmed to 25 °C and stirring was continued for 3 hours. Silica (*ca.* 5 g) was then added and the volatiles are carefully removed under reduced pressure. Purification of the crude product by flash chromatography (hexanes/EtOAc) provided the pure carbonate **2.08** (1.8 g, 91% yield) as a colorless oil.

**R<sub>f</sub>**=0.45 (Hexanes//EtOAc, 90:10);

**[α]<sub>D</sub><sup>25</sup>** +1.7 (*c* 1.2, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>);

**Formula:** C<sub>21</sub>H<sub>30</sub>O<sub>5</sub>; **MW:** 362,47 g/mol;

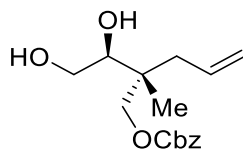
**IR** (neat)  $\nu_{\max}$  3054, 2973, 1748, 1249, 1081 cm<sup>-1</sup>;

**<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.42 – 7.31 (m, 5H), 5.88 – 5.74 (m, 1H), 5.15 (s, 2H), 5.09 (s, 1H), 5.06 (dd, *J* = 6.6, 1.5 Hz, 1H), 4.02 – 3.97 (m, 3H), 3.88 (dd, *J* = 7.9, 6.5 Hz, 1H), 3.73 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 2.28 (dd, *J* = 13.9, 7.6 Hz, 1H), 2.15 (dd, *J* = 13.9, 7.5 Hz, 1H), 1.68 – 1.54 (m, 4H), 0.95 (s, 3H), 0.90 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H), 0.87 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H) ppm;

**<sup>13</sup>C NMR** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  155.3, 135.4, 133.6, 128.8, 128.7, 128.5, 118.7, 112.2, 79.5, 72.0, 69.8, 65.5, 39.21, 39.17, 29.7, 29.1, 17.6, 8.4, 8.2 ppm;

**HRMS** (ESI+) *m/z* [M+Na]<sup>+</sup> calcd for: C<sub>21</sub>H<sub>30</sub>O<sub>5</sub>Na<sup>+</sup>: 385,1985; found 385.1978 (+1.9 ppm).

### (+)-Benzyl ((*R*)-2-((*S*)-1,2-dihydroxyethyl)-2-methylpent-4-en-1-yl) carbonate (S02)



To a vigorously stirred solution of the acetal **2.08** (1.0 g, 2.8 mmol, 1.0 equiv.) in dioxane (5.6 mL, 0.50 M), aqueous 2N HCl (5.6 mL) was added. The flask was then sealed and mixture was warmed to 50 °C and stirred for 6-7 hours (TLC monitoring). Upon completion of the reaction, the mixture was cooled to room temperature, diluted with EtOAc (10 mL) and neutralized with portionwise addition of NaHCO<sub>3</sub> (1.9 g, 22 mmol). The aqueous layer was separated and extracted with EtOAc (2x10 mL). The combined organic fractions were washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash column chromatography (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Acetone) to give the pure diol **S02** as a colorless oil (0.67 g, 81% yield).

**R<sub>f</sub>**=0.35 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Acetone, 75:25);

**[α]<sup>25</sup><sub>D</sub>** +11 (*c* 1.0, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>);

**Formula:** C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>O<sub>5</sub>; **MW:** 294.35 g/mol;

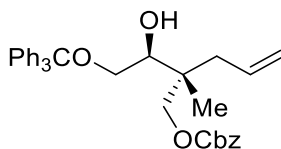
**IR** (neat)  $\nu_{\text{max}}$  3431, 2970, 239, 1743, 1246 cm<sup>-1</sup>;

**<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.44 – 7.33 (m, 5H), 5.87 – 5.77 (m, 1H), 5.18 (s, 2H), 5.12 (s, 1H), 5.09 (dd, *J* = 8.2, 1.2 Hz, 1H), 4.20 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 3.98 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 3.77 – 3.70 (m, 1H), 3.66 – 3.58 (m, 2H), 2.28 (dd, *J* = 13.9, 7.6 Hz, 1H), 2.11 (dd, *J* = 14.0, 7.3 Hz, 1H), 0.98 (s, 3H) ppm; two OH signal missing possibly due to exchange in CDCl<sub>3</sub>

**<sup>13</sup>C NMR** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  155.6, 135.2, 133.6, 128.8 (two overlapping carbons), 128.6, 118.8, 75.6, 72.1, 70.0, 62.7, 40.4, 38.2, 18.8 ppm;

**HRMS** (ESI+) *m/z* [M+Na]<sup>+</sup> calcd for: C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>O<sub>5</sub>Na<sup>+</sup>: 317.1359; found 317.1358 (-0.5 ppm).

**(+)-Benzyl-((*R*)-2-((*S*)-1-hydroxy-2-(trityloxy)ethyl)-2-methylpent-4-en-1-yl) carbonate (S03)**



To a stirred solution of the 1,2-diol **S02** (1.0 g, 3.4 mmol, 1.0 equiv.) in pyridine (7 mL, 0.5 M), DMAP (0.41 g, 0.34 mmol, 0.10 equiv.) and chlorotriphenylmethane (1.4g, 5.0 mmol, 1.5 equiv.) were added. The reaction mixture was then warmed to 50 °C and stirred for 18 hours. After cooling to 25 °C, methanol (*ca.* 0.1 mL) was added and most of the pyridine was removed under reduced pressure. The residue was diluted with Et<sub>2</sub>O, filtered over celite and the filtrate was concentrated under reduced pressure to give the crude product as a slightly yellow oil. Purification of the crude material by flash chromatography (hexanes/Et<sub>2</sub>O) provided pure **S03** (1.5 g, 82% yield) as a colorless oil.

**R<sub>f</sub>**=0.4 (Et<sub>2</sub>O/Hexanes, 80:20);

**[α]<sup>25</sup><sub>D</sub>** +3.9 (*c* 1.0, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>);

**Formula:** C<sub>35</sub>H<sub>36</sub>O<sub>5</sub>; **MW:** 536.67 g/mol;

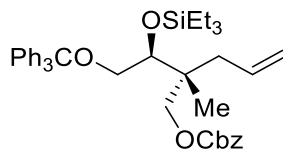
**IR** (neat)  $\nu_{\text{max}}$  3574, 3059, 2968, 2886, 1742, 1243 cm<sup>-1</sup>;

**<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.47 – 7.21 (m, 20H), 5.77 – 5.64 (m, 1H), 5.13 (s, 2H), 5.01 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 4.95 (d, *J* = 17.0 Hz, 1H), 4.04 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H), 3.90 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H), 3.77 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 3.34 (dd, *J* = 9.6, 1.7 Hz, 1H), 3.18 (app t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 2.53 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 2.15 (dd, *J* = 13.9, 7.5 Hz, 1H), 1.97 (dd, *J* = 14.0, 7.6 Hz, 1H), 0.85 (s, 3H) ppm; two OH signal missing possibly due to exchange in CDCl<sub>3</sub>

**<sup>13</sup>C NMR** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  155.4, 144.0, 135.5, 133.8, 128.9, 128.83, 128.77, 128.6, 128.1, 127.4, 118.5, 87.4, 74.1, 71.9, 69.8, 64.4, 40.2, 38.3, 18.7 ppm;

**HRMS** (ESI+) *m/z* [M+Na]<sup>+</sup> calcd for C<sub>35</sub>H<sub>36</sub>O<sub>5</sub>Na<sup>+</sup>: 559.2455; found 559.2465 (+1.8 ppm).

**(+)-Benzyl ((*R*)-2-methyl-2-((*S*)-1-((triethylsilyl)oxy)-2-(trityloxy)ethyl)pent-4-en-1-yl) carbonate (**S04**)**



To a 0 °C stirred solution of the secondary alcohol **S03** (10 g, 19 mmol, 1.0 equiv.) and imidazole (3.3 g, 48 mmol, 2.5 equiv.) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (96 mL, 0.20 M), chlorotriethylsilane (1M in THF, 20 mL, 20 mmol, 1.1 equiv.) was added. The reaction mixture was then warmed to 25 °C and stirring was continued for 18 hours. The reaction mixture was then diluted with Et<sub>2</sub>O (75 mL) and the reaction was quenched by addition of saturated aqueous NH<sub>4</sub>Cl (75 mL). The aqueous layer was separated and extracted with ether (2x30 mL). The combined organic fractions were washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. The silylated ether **S04** (12 g, 99% yield, crude) was used directly in the next reaction without purification. A small aliquot was purified for characterizations (Et<sub>2</sub>O/Hexanes, 10:90). (Neat TESCl can also be used without significant impact on the outcome of the reaction).

**R<sub>f</sub>**=0.56 (Hexanes/Et<sub>2</sub>O, 90:10);

**[α]<sup>25</sup><sub>D</sub>** +3.9 (*c* 1.1, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>);

**Formula:** C<sub>41</sub>H<sub>50</sub>O<sub>5</sub>Si; **MW:** 650.92 g/mol;

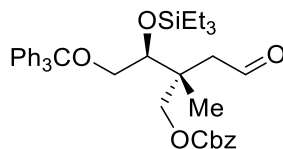
**IR** (neat) ν<sub>max</sub> 3059, 2954, 2876, 1747, 1251 cm<sup>-1</sup>;

**<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.50 – 7.20 (m, 20H), 5.79 – 5.66 (m, 1H), 5.19 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H), 5.14 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H), 4.99 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H), 4.93 (dd, *J* = 17.0, 1.3 Hz, 1H), 4.07 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 4.00 – 3.94 (m, 2H), 3.34 (dd, *J* = 10.1, 4.2 Hz, 1H), 3.05 (dd, *J* = 10.1, 5.6 Hz, 1H), 2.14 (dd, *J* = 13.9, 7.5 Hz, 1H), 1.97 (dd, *J* = 13.9, 7.5 Hz, 1H), 0.91 (t, *J* = 7.9 Hz, 9H), 0.87 (s, 3H), 0.69 – 0.55 (m, 6H) ppm;

**<sup>13</sup>C NMR** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 155.4, 144.1, 135.6, 134.3, 129.0, 128.7, 128.6, 128.5, 127.8, 127.1, 117.8, 87.6, 75.6, 72.2, 69.5, 66.4, 41.5, 38.1, 18.8, 7.1, 5.3 ppm;

**HRMS** (ESI+) *m/z* [M+Na]<sup>+</sup> calcd for C<sub>21</sub>H<sub>30</sub>O<sub>5</sub>: 673.3320; found 673.3319 (-0.05 ppm).

**(+)-Benzyl-((2*R*,3*S*)-2-methyl-2-(2-oxoethyl)-3-((triethylsilyl)oxy)-4-(trityloxy)butyl carbonate (2.18)**



A stirred solution of the alkene **S04** (12.1 g, 18.5 mmol, 1.00 equiv.) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (190 mL, 0.10 M) was cooled to -78 °C and ozone was bubbled through the solution until a metallic blue color persists. The reaction mixture was then degassed with nitrogen for 15 minutes and triethylamine (5.2 mL, 37 mmol, 2.0 equiv.) was added slowly. After 30 minutes at -78 °C, the reaction mixture was warmed to 25 °C and stirred 2 hours. The reaction mixture was then filtered over MgSO<sub>4</sub> and the volatiles were removed under reduced pressure. The crude material was purified by flash column chromatography (Hexanes/EtOAc) to give the aldehyde **2.18** as a colorless oil (10.1g, 85% yield over 2 steps).

**R<sub>f</sub>**=0.3 (Hexanes/EtOAc, 95:5);

**[α]<sup>25</sup><sub>D</sub>** +5.8 (*c* 1.1, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>);

**Formula:** C<sub>40</sub>H<sub>48</sub>O<sub>6</sub>Si; **MW:** 652.89 g/mol;

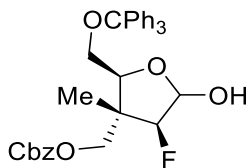
**IR** (neat)  $\nu_{\text{max}}$  3060, 2953, 2876, 1747, 1719, 1250 cm<sup>-1</sup>;

**<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  9.78 (app t, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.52 – 7.25 (m, 20H), 5.23 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H), 5.19 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H), 4.25 (s, 2H), 4.05 (app t, *J* = 5.0 Hz, 1H), 3.36 (dd, *J* = 10.2, 5.2 Hz, 1H), 3.17 (dd, *J* = 10.3, 4.8 Hz, 1H), 2.46 (dd, *J* = 15.5, 2.8 Hz, 1H), 2.32 (dd, *J* = 15.5, 2.4 Hz, 1H), 1.04 (s, 3H), 0.93 (t, *J* = 7.9 Hz, 9H), 0.62 (d, *J* = 7.7 Hz, 6H) ppm;

**<sup>13</sup>C NMR** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  201.4, 155.3, 144.0, 135.6, 129.1, 128.93, 128.87, 128.7, 128.2, 127.5, 88.1, 75.2, 72.5, 70.0, 66.2, 48.2, 42.8, 19.7, 7.3, 5.3 ppm;

**HRMS** (ESI<sup>+</sup>) *m/z* [M+Na]<sup>+</sup> calcd for C<sub>40</sub>H<sub>48</sub>O<sub>6</sub>Na<sup>+</sup>: 675.3112; found 675.3125 (+1.92 ppm).

**Benzyl-(((2*S*,3*R*,4*S*)-4-fluoro-5-hydroxy-3-methyl-2-((trityloxy)methyl)tetrahydrofuran-3-yl)methyl) carbonate (2.19)**



To a -20 °C solution of the aldehyde **2.18** (3.5 g, 5.4 mmol, 1.0 equiv.) and MacMillan's (S)-imidazolidinone catalyst<sup>122</sup> (1.34 g, 6.20 mmol, 1.15 equiv.) in DMF (5 mL, 1M with respect to the aldehyde) was added NFSI (1.75g, 5.50 mmol, 1.02 equiv.). After stirring 15 minutes, the heterogeneous solution stored was kept at -20 °C (the reaction mixture was manually stirred 2-3 times per day). Upon complete conversion of the starting material (about 2 days, verified by NMR) the reaction mixture was diluted with Et<sub>2</sub>O (5 mL) and hexanes (2.5 mL) and saturated aqueous NH<sub>4</sub>Cl (10 mL) was slowly added. After stirring vigorously for 15 minutes, the aqueous layer was separated and extracted with ether/hexanes (2:1, 2x5 mL). The combined organic fractions were washed successively with 1N HCl (2x15 mL), water (10 mL) and brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure to give the crude unstable α-fluoro aldehyde which was used immediately in the next reaction.

A solution of the α-fluoro aldehyde (5.4 mmol, 1.0 equiv.) in THF (10 mL, 0.50 M) was cooled to 0 °C and acetic acid (0.63 mL, 11 mmol, 2.0 equiv.) was added followed by dropwise addition of TBAF (1.0M in THF, 6.5 mL, 6.5 mmol, 1.2 equiv.). After stirring 30 minutes at 0 °C, the reaction mixture was warmed to 25 °C and stirred for 1 hour at which point saturated aqueous NH<sub>4</sub>Cl was then added followed by EtOAc and the layers were separated. The aqueous layer was extracted with EtOAc (2x20 mL) and the combined organics fractions were washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and evaporated under reduced pressure to give the crude product as a white solid. Purification by flash column chromatography (Hexanes/EtOAc) provided the lactol **2.19** (1.85 g, 62% yield over 2 steps) as a white solid.

**R<sub>f</sub>**=0.5 (Hexanes/EtOAc, 75:25);

**Formula:** C<sub>34</sub>H<sub>33</sub>FO<sub>6</sub>; **MW:** 556.63;

**IR** (neat ATR)  $\nu_{\text{max}}$  3402, 3059, 3032, 2935, 1746, 1490, 1448, 1253, 1067 cm<sup>-1</sup>;

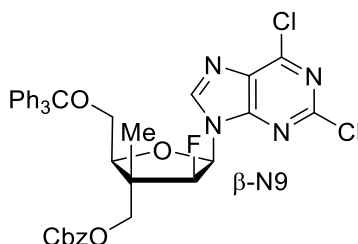
**<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.46 – 7.20 (m, 20H), 5.47 (dd, *J* = 13.0, 3.1 Hz, 1H), 5.18 (s, 2H), 4.75 (dd, *J* = 52.4, 1.1 Hz, 1H), 4.27 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.21 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 4.16

(dd,  $J = 10.8, 1.9$  Hz, 1H), 3.36 (dd,  $J = 9.9, 6.3$  Hz, 1H), 3.09 (dd,  $J = 9.9, 5.8$  Hz, 1H), 2.86 (dd,  $J = 4.0, 1.8$  Hz, 1H), 0.88 (d,  $J = 4.4$  Hz, 3H) ppm; two OH signal missing possibly due to exchange in  $\text{CDCl}_3$

$^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  154.9, 143.7, 135.0, 128.68, 128.66, 128.60, 128.5, 127.9, 127.1, 100.4 (d,  $J = 35.2$  Hz), 99.4 (d,  $J = 188.2$  Hz), 87.1, 80.8, 71.1 (d,  $J = 4.4$  Hz), 70.0, 63.2, 47.4 (d,  $J = 18.8$  Hz), 11.3 (d,  $J = 14.0$  Hz) ppm;

HRMS (ESI+)  $m/z$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  calcd for  $\text{C}_{34}\text{H}_{33}\text{FO}_6\text{Na}^+$ : 579.2153; found 579.2152 (-0.29 ppm).

**(-)-Benzyl-(((2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(2,6-dichloro-9*H*-purin-9-yl)-4-fluoro-3-methyl-2-((trityloxy)methyl)tetrahydrofuran-3-yl)methyl) carbonate (2.20)**



To a 0 °C solution of 2,6-dichloropurine (330 mg, 1.75 mmol, 1.30 equiv.) and triphenylphosphine (460 mg, 1.75 mmol, 1.30 equiv.) in THF (4.0 mL), diethyl azodicarboxylate (DEAD, 275  $\mu\text{L}$ , 1.75 mmol, 1.30 equiv.) was added. The resulting solution was stirred at 0 °C for 30 minutes and the lactol **2.19** (750 mg, 1.35 mmol, 1.00 equiv.) was added as a solution in THF (1.5 mL + 0.5 mL rinse, 6.0 mL total volume, 0.30M with respect to S.M.). The resulting mixture was warmed to 25 °C and stirred for 18h at which point the volatiles were carefully removed under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (Hexanes/EtOAc) to provide the  $\beta$ -N9 protected nucleoside **2.20** as a white foam (391 mg, 40% yield). Most of the remaining mass balance (360 mg, 36% yield) was tentatively assigned as a mixture of the undesired isomers,  $\beta$ -N7 along with the  $\alpha$ -N9 and  $\alpha$ -N7 products.

$R_f$ =0.45 (Hex/EtOAc, 75:25);

$[\alpha]^{25}_{\text{D}} -16$  ( $c=0.9$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ );

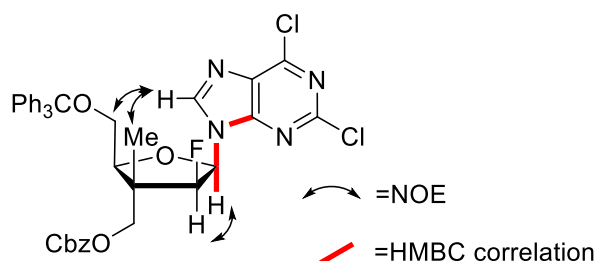
**Formula:** C<sub>39</sub>H<sub>33</sub>Cl<sub>2</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>5</sub>; **MW:** 727.61 g/mol;

**IR** (neat)  $\nu_{\text{max}}$  3059, 3027, 2946, 2882, 1749, 1593, 1558, 1358, 1194 cm<sup>-1</sup>;

**<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.21 (d,  $J$  = 2.9 Hz, 1H), 7.49 – 7.26 (m, 20H), 6.48 (dd,  $J$  = 20.2, 3.5 Hz, 1H), 5.26 (s, 2H), 5.02 (dd,  $J$  = 53.0, 3.5 Hz, 1H), 4.21 – 4.12 (m, 3H), 3.48 (dd,  $J$  = 10.1, 7.0 Hz, 1H), 3.31 (dd,  $J$  = 10.4, 4.9 Hz, 1H), 1.08 (d,  $J$  = 3.9 Hz, 3H) ppm;

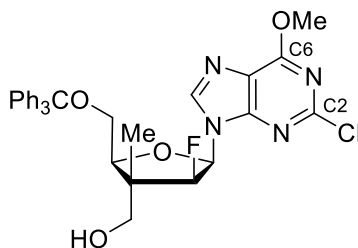
**<sup>13</sup>C NMR** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  154.6, 153.1, 152.5, 151.8, 145.2 (d,  $J$  = 5.9 Hz), 143.3, 134.6, 130.6, 128.9, 128.8, 128.54, 128.53, 128.0, 127.4, 94.0 (d,  $J$  = 196.8 Hz), 87.4, 84.0 (d,  $J$  = 16.8 Hz), 81.3, 70.9 (d,  $J$  = 6.8 Hz), 70.4, 63.3, 48.4 (d,  $J$  = 18.7 Hz), 12.0 (d,  $J$  = 12.8 Hz) ppm;

**HRMS** (ESI+)  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> calcd for C<sub>39</sub>H<sub>34</sub>Cl<sub>2</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>5</sub><sup>+</sup>: 727.1885; found 727.1891 (+0.84 ppm).



N9 regioisomer was confirmed by HMBC correlation between C4 purine and anomeric proton.  $\beta$ -anomer was confirmed through 2D nOe correlations.

**(-)-((2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(2-chloro-6-methoxy-9H-purin-9-yl)-4-fluoro-3-methyl-2-((trityloxy)methyl)tetrahydrofuran-3-yl)methanol (2.24)**



To a suspension of the protected nucleoside **2.20** (170 mg, 0.230 mmol, 1.00 equiv.) in methanol (2.3 mL, 0.10M), sodium methoxide (1.0 M in MeOH, 0.35 mL, 0.35 mmol, 1.5 equiv.) was



added. The resulting mixture was stirred at 25 °C until complete conversion of starting material (~1 hours, monitored by TLC). Upon completion of the reaction, formic acid (1M in MeOH, 0.4 mL, 0.4 mmol) was added, and the solvents were removed under reduced pressure to give the crude product. Purification by flash chromatography (Hexanes/EtOAc gradient) provided pure **2.24** as a white foam (120 mg, 89% yield).

(The displacement of the chloride at C2 on the purine was slow. However, leaving the reaction for prolonged time (>4hrs) leads to substantial amounts of product bearing methoxy groups at C2 and C6 on the base. Also, addition of large excess of formic acid to quench was found to caused partial/complete cleavage of the trityl group.)

$R_f=0.29$  (Hex/EtOAc, 60:40);

$[\alpha]^{25}_D -20$  (c=2.0, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>;

**Formula:** C<sub>32</sub>H<sub>30</sub>ClFN<sub>4</sub>O<sub>4</sub>; **MW:** 589.06;

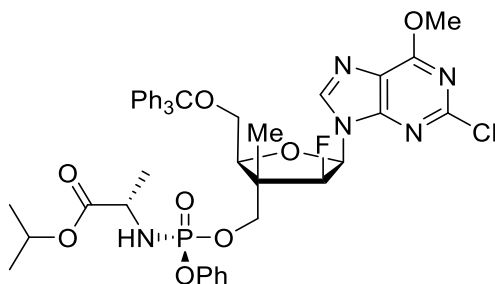
**IR** (neat)  $\nu_{max}$  3311, 3059, 2930, 2876, 1594, 1471, 1448, 1386, 1229 cm<sup>-1</sup>;

**<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.04 (d,  $J$  = 3.2 Hz, 1H), 7.52 – 7.48 (m, 6H), 7.37 – 7.31 (m, 6H), 7.31 – 7.25 (m, 3H), 6.52 (dd,  $J$  = 21.3, 3.3 Hz, 1H), 5.00 (dd,  $J$  = 53.7, 3.4 Hz, 1H), 4.22 (s, 3H), 4.20 (dd,  $J$  = 7.3, 4.7 Hz, 1H), 3.67 (s, 2H), 3.50 (dd,  $J$  = 9.9, 7.4 Hz, 1H), 3.26 (dd,  $J$  = 10.2, 4.6 Hz, 1H), 2.56 (s, 1H), 1.01 (d,  $J$  = 3.7 Hz, 3H) ppm;

**<sup>13</sup>C NMR** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  161.3, 153.1, 152.6, 143.5, 142.6 (d,  $J$  = 6.5 Hz), 128.6, 128.0, 127.3, 120.1, 94.9 (d,  $J$  = 194.8 Hz), 87.2, 84.0 (d,  $J$  = 16.7 Hz), 81.5, 67.5 (d,  $J$  = 7.1 Hz), 63.9, 55.1, 49.9 (d,  $J$  = 17.3 Hz), 11.9 (d,  $J$  = 12.9 Hz) ppm;

**HRMS** (ESI+)  $[M+Na]^+$  calcd for C<sub>32</sub>H<sub>30</sub>ClFN<sub>4</sub>O<sub>4</sub>Na<sup>+</sup>: 611.1832; found 611.1844 (+2.06 ppm).

**(-)-Isopropyl ((S)-(((2S,3R,4S,5R)-5-(2-chloro-6-methoxy-9H-purin-9-yl)-4-fluoro-3-methyl-2-((trityloxy)methyl)tetrahydrofuran-3-yl)methoxy)(phenoxy)phosphoryl)-L-alaninate (S05)**



To a 0 °C solution of the C5' protected nucleoside **2.24** (35 mg, 0.059 mmol, 1.0 equiv.) in THF (0.30 mL, 0.20M), *t*-BuMgCl (1 M THF, 70  $\mu$ L, 0.070 mmol, 1.2 equiv.) was added. The resulting solution was stirred at 0 °C for 30 minutes at which point the Protide reagent<sup>55</sup> (32 mg, 0.070 mmol, 1.2 equiv.) was added as a solution in THF (0.2 mL + 0.05 mL rinse). The resulting mixture was slowly warmed to 25 °C and stirred for 16h. Methanol (*ca.* 50  $\mu$ L) was then added and the volatiles were removed under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (hexanes/EtOAc) to provide **S05** as a white solid (34 mg, 65% yield).

$R_f$ =0.52 (EtOAc/Hexanes, 50:50);

$[\alpha]_D^{25}$  -3.8 ( $c$ =1.6  $\text{CDCl}_3$ );

**Formula:**  $\text{C}_{44}\text{H}_{46}\text{ClFN}_5\text{O}_8\text{P}$ ; **MW:** 858.30 g/mol;

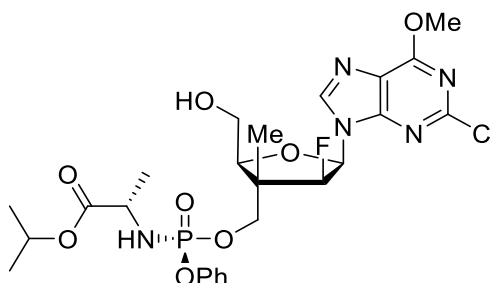
**IR** (neat)  $\nu_{\text{max}}$  3204, 3060, 2979, 1941, 1733, 1594, 1490, 1386, 1208, 1157  $\text{cm}^{-1}$ ;

**$^1\text{H}$  NMR** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.00 (d,  $J$  = 3.1 Hz, 1H), 7.51 – 7.12 (m, 20H), 6.42 (dd,  $J$  = 21.3, 3.3 Hz, 1H), 5.08 – 4.99 (m, 1H), 4.92 (dd,  $J$  = 53.1, 3.3 Hz, 1H), 4.23 (s, 3H), 4.19 (dd,  $J$  = 6.5, 5.1 Hz, 1H), 4.16 – 4.05 (m, 3H), 3.68 (t,  $J$  = 10.3 Hz, 1H), 3.46 (dd,  $J$  = 10.2, 7.2 Hz, 1H), 3.22 (dd,  $J$  = 10.2, 4.9 Hz, 1H), 1.44 (d,  $J$  = 7.1 Hz, 3H), 1.22 (d,  $J$  = 6.3 Hz, 3H), 1.17 (d,  $J$  = 6.3 Hz, 3H), 1.00 (d,  $J$  = 3.9 Hz, 3H) ppm;

**$^{13}\text{C}$  NMR** (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  173.0 (d,  $J$  = 7.3 Hz), 161.6, 153.2 (d,  $J$  = 56.9 Hz), 150.7 (d,  $J$  = 6.8 Hz), 143.7, 142.6 (d,  $J$  = 1.6 Hz), 142.5 (d,  $J$  = 1.4 Hz), 130.1 (d,  $J$  = 0.5 Hz), 129.9 (d,  $J$  = 8.9 Hz), 128.8, 128.2, 127.5, 125.5 (d,  $J$  = 1.0 Hz), 120.5 (d,  $J$  = 4.8 Hz), 94.6 (d,  $J$  = 197.1 Hz), 87.5, 83.9 (d,  $J$  = 16.2 Hz), 80.9, 70.7, 69.7 (d,  $J$  = 2.3 Hz), 63.7, 55.3 (d,  $J$  = 2.9 Hz), 50.6, 49.2 (dd,  $J$  = 18.6, 7.6 Hz), 21.9, 21.4 (d,  $J$  = 4.5 Hz), 12.0 (d,  $J$  = 13.3 Hz) ppm;

**HRMS** (ESI+)  $m/z$   $[M+Na]^+$  calcd for  $C_{44}H_{46}ClFN_5O_8PNa^+$ : 880.2649; found 880.2677 (+3.17 ppm).

**(+)-Isopropyl ((*S*)-(((2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(2-chloro-6-methoxy-9H-purin-9-yl)-4-fluoro-2-(hydroxymethyl)-3-methyltetrahydrofuran-3-yl)methoxy)(phenoxy)phosphoryl)-L-alaninate (**2.25**)**



To a solution of the C5' protected nucleoside **S05** (35 mg, 0.041 mmol, 1.0 equiv.) in  $CH_2Cl_2/MeOH$  (20:1, 0.80 mL, 0.05 M), ethanethiol (1 drop) and TFA (40  $\mu$ L, 6 equiv.) were added. The resulting slightly yellow reaction mixture was stirred at 25 °C for 1h at which point triethylamine (100  $\mu$ L) was added and the volatiles were removed under reduced pressure. The crude product was purified by flash column chromatography (hexanes/EtOAc) to provide the nucleoside C3' phosphoramidate **2.25** as a white foam (14 mg, 56% yield).

$R_f$ =0.52 (hexanes/EtOAc, 50:50);

$[\alpha]^{25}_D$ +4.5 ( $c$ =1.0,  $CH_2Cl_2$ );

**Formula:**  $C_{25}H_{32}ClFN_5O_8P$ ; **MW:** 615.98 g/mol;

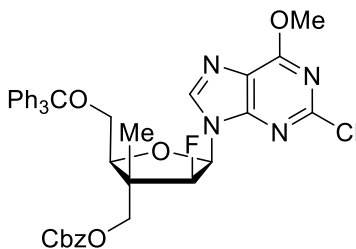
**IR** (neat)  $\nu_{max}$  3300, 3210, 2981, 2937, 1732, 1592, 1205, 1023927  $cm^{-1}$ ;

**$^1H$  NMR** (500 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8.45 (d,  $J$  = 2.4 Hz, 1H), 7.42 – 7.37 (m, 2H), 7.36 – 7.31 (m, 2H), 7.24 – 7.18 (m, 1H), 6.47 (dd,  $J$  = 20.2, 3.6 Hz, 1H), 5.10 (dd,  $J$  = 53.2, 3.6 Hz, 1H), 5.04 – 4.97 (m, 1H), 4.21 (s, 3H), 4.20 – 4.16 (m, 2H), 4.12 (dd,  $J$  = 6.3, 4.9 Hz, 1H), 4.04 (dq,  $J$  = 10.0, 7.1 Hz, 1H), 3.85 – 3.78 (m, 2H), 1.41 (dd,  $J$  = 7.1, 0.9 Hz, 3H), 1.27 – 1.20 (m, 9H) ppm; OH and NH signals missing possibly due to exchange in  $CD_3OD$

$^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  173.2 (d,  $J = 4.9$  Hz), 159.4 (d,  $J = 504.2$  Hz), 153.3, 152.7, 151.0 (d,  $J = 7.1$  Hz), 143.0 (dd,  $J = 4.5, 1.2$  Hz), 129.7 (d,  $J = 0.7$  Hz), 125.2 (d,  $J = 1.1$  Hz), 120.4 (d,  $J = 4.7$  Hz), 119.6, 94.7 (dd,  $J = 195.6, 1.7$  Hz), 84.9 (d,  $J = 16.5$  Hz), 83.2, 70.5, 69.1, 61.5, 54.5 (d,  $J = 1.7$  Hz), 50.6, 49.0 (dd,  $J = 18.5, 7.9$  Hz), 20.8 (d,  $J = 5.0$  Hz), 19.4 (d,  $J = 6.8$  Hz), 10.7 (d,  $J = 12.5$  Hz) ppm;

HRMS (ESI+)  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{ClFN}_5\text{O}_8\text{P}^+$ : 616.1734; found 616.1739 (+0.83 ppm).

**(-)-Benzyl-(((2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(2-chloro-6-methoxy-9H-purin-9-yl)-4-fluoro-3-methyl-2-((trityloxy)methyl)tetrahydrofuran-3-yl)methyl) carbonate (S06)**



To a 0 °C solution of the alcohol **2.24** (39 mg, 0.066 mmol, 1.0 equiv.) and DMAP (32 mg, 0.26 mmol, 3.0 equiv.) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.50 mL, 0.13M), benzyl chloroformate (CbzCl, 30  $\mu\text{L}$ , 0.12 mmol, 2.0 equiv.) was added. The resulting mixture was warmed to 25 °C and stirred for 4h (TLC monitoring) at which point methanol (*ca.* 0.1 mL) was added and the volatiles were removed under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (Hexanes/EtOAc) to provide the protected nucleoside **S06** as a white foam (39 mg, 82% yield).

$R_f$ =0.48 (Hex/EtOAc, 60:40);

$[\alpha]^{25}_{\text{D}} -19$  ( $c=1.5$ ,  $\text{CDCl}_3$ );

**Formula:**  $\text{C}_{40}\text{H}_{36}\text{ClFN}_4\text{O}_6$ ; **MW:** 723.20 g/mol;

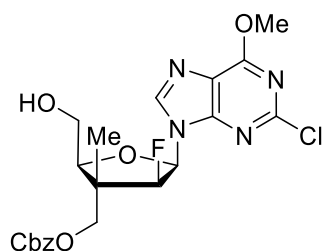
**IR** (neat)  $\nu_{\text{max}}$  3059, 3032, 2952, 2882, 1750, 1594, 1471, 1385, 1234  $\text{cm}^{-1}$ ;

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.99 (d,  $J = 3.1$  Hz, 1H), 7.50 – 7.25 (m, 20H), 6.46 (dd,  $J = 20.6, 3.5$  Hz, 1H), 5.25 (s,  $J = 6.4$  Hz, 2H), 4.99 (dd,  $J = 53.1, 3.5$  Hz, 1H), 4.23 – 4.10 (m, 6H), 3.50 (dd,  $J = 10.1, 7.2$  Hz, 1H), 3.27 (dd,  $J = 10.2, 4.9$  Hz, 1H), 1.07 (d,  $J = 3.9$  Hz, 3H) ppm;

$^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  161.6, 154.9, 153.4, 152.9, 143.7, 142.4 (d,  $J = 4.7$  Hz), 134.9, 129.1, 129.0, 128.8, 128.8, 128.2, 127.6, 120.3, 94.1 (d,  $J = 197.0$  Hz), 87.6, 83.8 (d,  $J = 16.1$  Hz), 81.2, 71.1 (d,  $J = 5.6$  Hz), 70.6, 63.7, 55.4, 48.6 (d,  $J = 18.7$  Hz), 12.3 (d,  $J = 12.5$  Hz) ppm;

HRMS (ESI+)  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  calcd for  $\text{C}_{40}\text{H}_{36}\text{ClFN}_4\text{O}_6\text{Na}^+$ : 745.2200; found 745.2197 (-0.40 ppm).

**(+)-Benzyl (((2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(2-chloro-6-methoxy-9H-purin-9-yl)-4-fluoro-2-(hydroxymethyl)-3-methyltetrahydrofuran-3-yl)methyl) carbonate (2.26)**



To a solution of the fully protected nucleoside **S06** (37 mg, 0.051 mmol, 1.0 equiv.) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  (20:1, 1 mL, 0.05 M), ethanethiol (26  $\mu\text{L}$ , 0.36 mmol, 7.0 equiv.) and TFA (55  $\mu\text{L}$ , 0.77 mmol, 15 equiv.) were added. The resulting mixture was stirred for 1h at 25 °C at which point triethylamine (0.10 mL, 0.77 mmol, 15 equiv.) was slowly added. After 15 minutes, the volatiles were removed under reduced pressure and the crude product was purified by flash chromatography ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ ) to provide **2.26** as a white foam (19 mg, 78% yield).

$R_f=0.56$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ , 92:8);

$[\alpha]^{25}_{\text{D}} +1.3$  ( $c=1.0$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ );

**Formula:**  $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{ClFN}_4\text{O}_6$ ; **MW:** 480.88 g/mol;

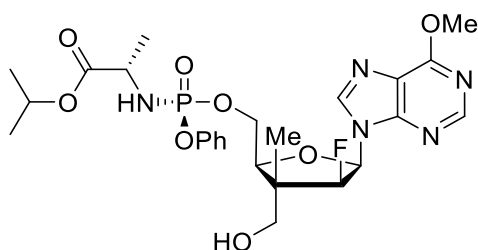
**IR** (neat)  $\nu_{\text{max}}$  3354, 2954, 2926, 1749, 1594, 1261  $\text{cm}^{-1}$ ;

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.13 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.49 – 7.32 (m, 5H), 6.46 (dd,  $J = 21.0$ , 3.5 Hz, 1H), 5.24 (s, 2H), 5.00 (dd,  $J = 53.0$ , 3.5 Hz, 1H), 4.23 – 4.19 (m, 5H), 4.10 (dd,  $J = 5.8$ , 4.5 Hz, 1H), 3.95 – 3.86 (m, 2H), 1.32 (d,  $J = 3.5$  Hz, 3H) ppm; OH signal missing possibly due to exchange in  $\text{CDCl}_3$

<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 161.6, 154.9, 153.6, 152.9, 142.1, 134.8, 129.1, 129.0, 128.8, 94.6 (d, *J* = 197.5 Hz), 85.1 (d, *J* = 16.3 Hz), 83.5, 71.4 (d, *J* = 7.8 Hz), 70.7, 62.6, 55.4, 48.6 (d, *J* = 18.7 Hz), 12.2 (d, *J* = 11.3 Hz) ppm;

HRMS (ESI+) *m/z* [M+Na]<sup>+</sup> calcd for C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>ClFN<sub>4</sub>O<sub>6</sub>Na<sup>+</sup>: 503.1104; found: 503.1113 (+1.8 ppm)

**(+)-Isopropyl (((((2S,3R,4S,5R)-5-(2-chloro-6-methoxy-9H-purin-9-yl)-4-fluoro-3-(hydroxymethyl)-3-methyltetrahydrofuran-2-yl)methoxy)(phenoxy)phosphoryl)-L-alaninate (2.27)**



To a 0 °C solution of the nucleoside **2.26** (50 mg, 0.10 mmol, 1.0 equiv.) in THF (0.40 mL, 0.25M), *t*-BuMgCl (1 M THF, 120 μL, 0.120 mmol, 1.20 equiv.) was added. The resulting solution was stirred at 0 °C for 30 minutes and the Protide reagent (55 mg, 0.12 mmol, 1.2 equiv.) was added as a solution in THF (0.2 mL + 0.1 mL rinse). The resulting mixture was warmed to 25 °C and stirred for 16h, at which point methanol (*ca.* 50μL) was added and the volatiles were removed under reduced pressure. The crude product was quickly filtered on a small silica plug eluted with EtOAc/MeOH (98:2) and used immediately in the next step after evaporation of the solvent. Note: the product was difficult to purify as some impurities coelute with the product).

To a solution of the protected nucleoside (35 mg, 0.046 mmol, 1.0 equiv.) in EtOAc/EtOH (1:1, 1.5 mL, 0.03M) under a nitrogen atmosphere was added Palladium on carbon (10% Pd/C, 35 mg). The flask was then evacuated and backfilled with hydrogen (3x) and the reaction mixture was stirred at 25 °C. Upon completion of the reaction (1h, TLC monitoring), the mixture was filtered over celite, rinsing with methanol and the volatiles were removed under

reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH) to afford the nucleoside **2.27** (23 mg, 41% over 2 steps) as a white solid. The chloride at C2 on the purine was reduced in these conditions.

**R<sub>f</sub>**=0.16 (Hexanes/EtOAc, 80:20);

**[α]<sup>25</sup><sub>D</sub>** +35 (c=0.65, MeOH);

**Formula:** C<sub>25</sub>H<sub>33</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>8</sub>P; **MW:** 581.54 g/mol;

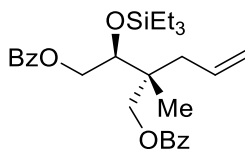
**IR** (neat)  $\nu_{\text{max}}$  3286, 2981, 2939, 1733, 1599, 1477, 1305, 1209, 1024 cm<sup>-1</sup>;

**<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  8.55 (s, 1H), 8.45 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 7.40 – 7.34 (m, 2H), 7.31 – 7.24 (m, 2H), 7.20 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 6.68 (dd, *J* = 21.6, 3.2 Hz, 1H), 5.08 (dd, *J* = 53.6, 3.2 Hz, 1H), 4.99 – 4.89 (m, 1H), 4.40 – 4.30 (m, 3H), 4.21 (s, 3H), 3.99 – 3.86 (m, 1H), 3.68 – 3.59 (m, 2H), 1.33 (dd, *J* = 7.1, 0.5 Hz, 3H), 1.22 – 1.16 (m, 9H) ppm; OH and NH signals missing possibly due to exchange in CD<sub>3</sub>OD

**<sup>13</sup>C NMR** (126 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  173.2 (d, *J* = 5.6 Hz), 161.1 (d, *J* = 0.8 Hz), 152.4 (d, *J* = 0.9 Hz), 151.5, 151.1 (d, *J* = 7.1 Hz), 142.5 (d, *J* = 5.0 Hz), 129.6 (d, *J* = 0.6 Hz), 125.0 (d, *J* = 1.1 Hz), 120.5, 120.3 (d, *J* = 4.8 Hz), 95.5 (d, *J* = 194.5 Hz), 85.1 (d, *J* = 16.1 Hz), 81.5 (d, *J* = 8.0 Hz), 68.9, 67.0 (d, *J* = 6.0 Hz), 66.8 (d, *J* = 6.6 Hz), 53.7 (d, *J* = 1.5 Hz), 50.5, 50.3 (d, *J* = 16.7 Hz), 20.7 (d, *J* = 7.0 Hz), 19.3 (d, *J* = 6.2 Hz), 10.9 (d, *J* = 11.7 Hz) ppm;

**HRMS** (ESI<sup>+</sup>) *m/z* [M+Na]<sup>+</sup> calcd for C<sub>25</sub>H<sub>33</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>8</sub>PNa<sup>+</sup>: 604.1943; found 604.1956 (+2.15 ppm).

**(+)-(2*R*,3*S*)-2-allyl-2-methyl-3-((triethylsilyl)oxy)butane-1,4-diyl dibenzoate (2.34)**



To a stirred solution of the free secondary alcohol **S07**<sup>36b</sup> (4.46 g, 12.1 mmol, 1.00 equiv.) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (37 mL, 0.3M), imidazole (2.06 g, 30.3 mmol, 2.50 equiv.) was added. The resulting solution was cooled to 0 °C and TESCl (2.7 mL, 16 mmol, 1.3 equiv.) was added dropwise. The reaction mixture was slowly warmed to 25 °C and stirring was continued for 16 hours. The

reaction was then quenched with addition of saturated aqueous  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (15 mL). The aqueous layer was separated and extracted with DCM (2x15 mL). The combined organic fractions were washed with brine, dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered and concentrated under reduced pressure. Purification of the crude product with flash chromatography provided the silyl ether **2.34** as a colorless oil (5.51g, 95% yield).

$R_f=0.57$  (Hexanes/EtOAc, 80:80);

$[\alpha]^{25}_{\text{D}} +24$  ( $c$  1.5,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ );

**Formula:**  $\text{C}_{28}\text{H}_{38}\text{O}_5\text{Si}$ ; **MW:** 482.69 g/mol;

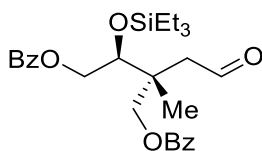
**IR** (neat)  $\nu_{\text{max}}$  2956, 2876, 1716, 1265, 1095, 735  $\text{cm}^{-1}$ ;

**$^1\text{H}$  NMR** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.09 – 8.01 (m, 4H), 7.63 – 7.54 (m, 2H), 7.51 – 7.40 (m, 4H), 6.03 – 5.81 (m, 1H), 5.13 (s, 1H), 5.12 – 5.08 (m, 1H), 4.67 (dd,  $J = 11.7, 3.2$  Hz, 1H), 4.36 (dd,  $J = 11.7, 6.7$  Hz, 1H), 4.31 – 4.26 (m, 2H), 4.13 (dd,  $J = 6.7, 3.2$  Hz, 1H), 2.43 (dd,  $J = 13.9, 7.4$  Hz, 1H), 2.31 (dd,  $J = 13.9, 7.6$  Hz, 1H), 1.12 (s, 3H), 0.95 (t,  $J = 7.9$  Hz, 9H), 0.71 – 0.59 (m, 6H) ppm;

**$^{13}\text{C}$  NMR** (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  166.7, 166.4, 133.7, 133.0, 132.9, 130.2, 130.0, 129.6, 129.5, 128.42, 128.37, 118.5, 74.8, 68.1, 67.5, 41.6, 38.6, 19.1, 6.9, 5.2 ppm;

**HRMS** (ESI+)  $m/z$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  calcd for  $\text{C}_{28}\text{H}_{38}\text{O}_5\text{SiNa}^+$  505.2381; found 505.2356 (-4.95 ppm).

**(+)-(2*R*,3*S*)-2-methyl-2-(2-oxoethyl)-3-((triethylsilyl)oxy)butane-1,4-diyl dibenzoate (S08)**



A solution of alkene (4.2 g, 8.7 mmol, 1.0 equiv.) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (200 mL, *ca.* 0.05 M) was cooled to  $-78$  °C and a stream of ozone was bubbled through the solution until a blue color persists (30 minutes to 1 h). At that point, the reaction mixture was degassed with nitrogen until the blue color dissipates and  $\text{Et}_3\text{N}$  (3.6 mL, 26 mmol, 3.0 equiv.) was slowly added and stirring at  $-78$  °C was continued for 30 minutes. The acetone/dry ice bath was then removed, and the



mixture was stirred for 2 hours at 25 °C. The reaction mixture was then dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure to give the crude product. Purification by flash column chromatography (EtOAc/Hex, 25:75) provided the pure aldehyde **S08** as a colorless oil (3.6 g, 85% yield).

$R_f$ =0.43 (Hexanes/EtOAc, 80:80);

$[\alpha]^{25}_D +12$  (c=1.8, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>);

**Formula:** C<sub>27</sub>H<sub>36</sub>O<sub>6</sub>Si; **MW:** 484.66 g/mol;

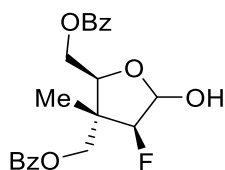
**IR** (neat)  $\nu_{\max}$  2956, 2876, 1718, 1268, 1110, 709 cm<sup>-1</sup>;

**<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  9.92 (t,  $J$  = 2.8 Hz, 1H), 8.11 – 7.92 (m, 4H), 7.57 (td,  $J$  = 7.6, 1.0 Hz, 2H), 7.44 (td,  $J$  = 7.8, 3.2 Hz, 4H), 4.60 (dd,  $J$  = 11.9, 3.8 Hz, 1H), 4.48 (d,  $J$  = 11.1 Hz, 1H), 4.43 (d,  $J$  = 11.1 Hz, 1H), 4.36 (dd,  $J$  = 11.9, 5.7 Hz, 1H), 4.19 (dd,  $J$  = 5.6, 3.9 Hz, 1H), 2.68 (dd,  $J$  = 15.5, 3.1 Hz, 1H), 2.54 (dd,  $J$  = 15.5, 2.4 Hz, 1H), 1.27 (s, 3H), 0.93 (t,  $J$  = 7.9 Hz, 9H), 0.69 – 0.60 (m, 6H) ppm;

**<sup>13</sup>C NMR** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  200.8, 166.6, 166.3, 133.33, 133.28, 129.9, 129.8, 129.7, 129.6, 128.61, 128.58, 74.2, 68.6, 66.7, 48.3, 42.7, 20.0, 6.9, 5.1 ppm;

**HRMS** (ESI+)  $m/z$  [M+Na]<sup>+</sup> calcd for C<sub>27</sub>H<sub>36</sub>O<sub>6</sub>SiNa<sup>+</sup>: 507.2173; found 507.2147 (-5.12 ppm).

**((2*S*,3*R*,4*S*)-4-fluoro-5-hydroxy-3-methyltetrahydrofuran-2,3-diyl)bis(methylene) dibenzoate (2.04)**



To a solution of aldehyde **S08** (1.1 g, 2.3 mmol, 1.0 equiv.) in anhydrous DMF (2.3 mL, 1.0 M), (*S*)-MacMillan's catalyst (0.55 g, 2.5 mmol, 1.1 equiv.) was added. The mixture was then cooled to -20 °C and NFSI (739 mg, 2.35 mmol, 1.02 equiv.) was added in one portion with vigorous stirring. After stirring at -20 °C for 15 minutes, the reaction mixture was stored without stirring at -20 °C for 48 hours (the flask was manually shaken 2-3 times per day). Upon

completion of the reaction (verified by NMR), Et<sub>2</sub>O (10 mL) and saturated aqueous NH<sub>4</sub>Cl (10 mL) were added and the resulting mixture was stirred 10 minutes. The layers were separated, and the aqueous layer was extracted with ether (2x5 mL). The combined organic fractions were washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. THF (5 mL) was added to the crude  $\alpha$ -fluoro aldehyde and the mixture was cooled to 0 °C, followed by addition of glacial acetic acid (0.26 mL, 4.6 mmol, 2.0 equiv.) and TBAF (1 M in THF, 3.0 mL, 3.0 mmol, 1.3 equiv.). After stirring at 0 °C for 1 hour, the reaction was quenched with saturated aqueous NH<sub>4</sub>Cl and EtOAc (10 mL) was added. The layers were separated, the aqueous layer was extracted with EtOAc (2x5 mL) and the combined organic fractions were washed with 1N HCl (2x5 mL), saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub> (1x10 mL) and brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. Purification of the crude by flash chromatography (Hexanes/EtOAc) provided the lactol **2.04** (0.61 g, 68%) as a white solid.

**R<sub>f</sub>**=0.44 (Hexanes/EtOAc, 70:30);

**Formula:** C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>FO<sub>6</sub>; **MW:** 388.39 g/mol;

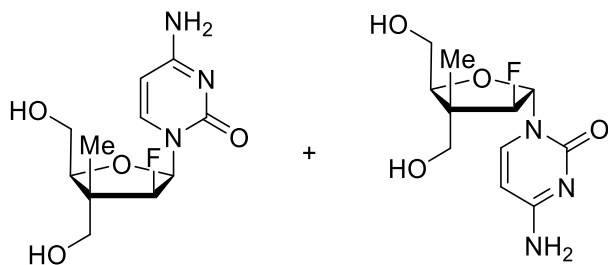
**IR** (neat)  $\nu_{\text{max}}$  3425, 2953, 1717 cm<sup>-1</sup>;

**<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.10 – 8.06 (m, 4H), 7.64 – 7.54 (m, 2H), 7.53 – 7.40 (m, 4H), 5.66 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H), 4.91 (d, *J* = 52.2 Hz, 1H), 4.61 – 4.53 (m, 2H), 4.52 – 4.43 (m, 3H), 1.30 (d, *J* = 4.3 Hz, 3H) ppm; OH signal missing possibly due to exchange in CDCl<sub>3</sub>

**<sup>13</sup>C NMR** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  166.3, 166.2, 133.4, 133.2, 129.73, 129.67, 129.6, 129.5, 128.6, 128.4, 100.7 (d, *J* = 35.6 Hz), 99.43 (d, *J* = 187.6 Hz), 80.4, 68.0 (d, *J* = 5.2 Hz), 64.2, 47.8 (d, *J* = 18.8 Hz), 12.0 (d, *J* = 13.8 Hz) ppm;

**HRMS** (ESI+) *m/z* [M+Na]<sup>+</sup> calcd for C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>O<sub>6</sub>FO<sub>6</sub>Na<sup>+</sup>: 411.1220; found: 411.1216 (+0.4 ppm).

**(+)-4-Amino-1-((2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-fluoro-4,5-bis(hydroxymethyl)-4-methyltetrahydrofuran-2-yl)pyrimidin-2(1*H*)-one (2.35 and minor 2.36)**



To a solution of lactol **2.04** (0.39 g, 1.0 mmol, 1.0 equiv.) in anhydrous DCE (6.6 mL, 0.15 M) at 25°C, (cyclohexyl)<sub>2</sub>BI (0.50 M solution in DCM, 3.0 mL, 1.5 mmol, 1.5 equiv.) was added. The reaction mixture was then stirred at 25 °C for 90 minutes before addition of silylated cytosine (0.45 M in DCE, 4.5 mL, 2.0 mmol, 2.0 equiv.). The resulting mixture was warmed to 80 °C and stirred 4 hours. After cooling to 25 °C, methanol (1 mL) was added and the volatiles were removed under reduced pressure. The crude was dissolved in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (90:10) and filtered over a silica plug eluted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (90:10) to afford the crude product as a mixture of anomers ( $\beta$ : $\alpha$  = ~3:1, 425 mg, 89% crude yield) that was used immediately in the next step. The crude mixture of protected nucleosides (425 mg, 0.890 mmol, 1.0 equiv.) was dissolved in methanol (8.9 mL, 0.10 M) and NaOH (6 N, 0.16 mL, 0.89 mmol, 1.0 equiv.) was added and the resulting mixture was stirred at 25 °C for 3 hours. Amberlite acidic resin (*ca.* 1g) was then added and stirring was continued for 15 minutes at which point the resin was filtered and the filtrate was concentrated under reduced pressure. Purification on C18 silica (water/MeOH) provided the  $\beta$ -anomer **2.35** (88 mg, 36% yield over 2 steps) and the  $\alpha$ -anomer **2.36** (25 mg, 10% yield over 2 steps) as white foams.

**$\beta$ -anomer (2.35, major):**

$[\alpha]^{25}_{\text{D}} +193$  (c=0.4, MeOH);

**Formula:** C<sub>11</sub>H<sub>16</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>; **MW:** 273.26 g/mol;

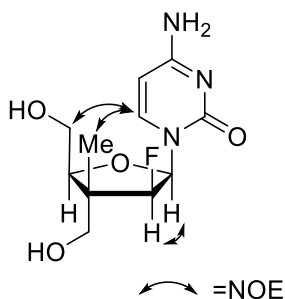
**IR** (neat)  $\nu_{\text{max}}$  3339, 3209, 2941, 2885, 1639, 1608, 1485, 1029 cm<sup>-1</sup>;

**<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  7.88 (dd,  $J$  = 7.5, 1.3 Hz, 1H), 6.15 (dd,  $J$  = 20.3, 3.3 Hz, 1H), 5.91 (d,  $J$  = 7.5 Hz, 1H), 5.00 (dd,  $J$  = 53.6, 3.3 Hz, 1H), 4.06 (dd,  $J$  = 6.9, 5.4 Hz, 1H), 3.78 –

3.65 (m, 2H), 3.54 (d,  $J = 1.3$  Hz, 2H), 1.09 (d,  $J = 3.3$  Hz, 3H) ppm; OH and NH<sub>2</sub> signals missing possibly due to exchange in CD<sub>3</sub>OD

**<sup>13</sup>C NMR** (126 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  166.5, 156.7, 142.0 (d,  $J = 2.6$  Hz), 94.8 (d,  $J = 192.5$  Hz), 93.7 (s), 86.8 (d,  $J = 16.5$  Hz), 83.6 (s), 66.5 (d,  $J = 8.2$  Hz), 61.9 (d,  $J = 2.4$  Hz), 49.5 (d,  $J = 16.9$  Hz), 10.5 (d,  $J = 12.0$  Hz) ppm;

**HRMS** (ESI+)  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> calcd for C<sub>11</sub>H<sub>17</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>: 274.1198; found 274.1200 (+0.73 ppm).



**$\alpha$ -anomer (2.36, minor):**

[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup> +20 (c=1.6, MeOH);

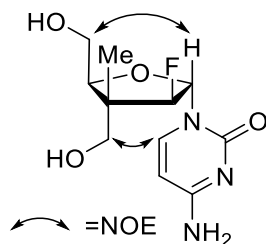
**Formula:** C<sub>11</sub>H<sub>16</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>; **MW:** 273.26;

**IR** (neat)  $\nu_{\max}$  3336, 3209, 2941, 2886, 1644, 1616, 1489, 1026 cm<sup>-1</sup>;

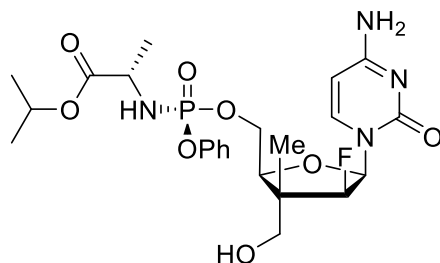
**<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  7.68 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 5.94 (dd,  $J = 15.9, 4.2$  Hz, 1H), 5.92 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 5.20 (dd,  $J = 53.9, 4.2$  Hz, 1H), 4.38 (t,  $J = 5.9$  Hz, 1H), 3.70 (d,  $J = 5.9$  Hz, 2H), 3.54 – 3.47 (m, 2H), 1.07 (d,  $J = 3.7$  Hz, 3H) ppm; OH and NH<sub>2</sub> signals missing possibly due to exchange in CD<sub>3</sub>OD

**<sup>13</sup>C NMR** (126 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  167.9, 158.4, 143.1, 98.9 (d,  $J = 192.5$  Hz), 96.2, 92.2 (d,  $J = 35.1$  Hz), 86.1 (d,  $J = 3.1$  Hz), 66.1 (d,  $J = 2.0$  Hz), 62.5 (d,  $J = 1.6$  Hz), 50.0 (d,  $J = 17.1$  Hz), 11.2 (d,  $J = 12.0$  Hz) ppm;

**HRMS** (ESI+)  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> calcd for C<sub>11</sub>H<sub>17</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>: 274.1198; found 274.1195 (-1.11 ppm).



**(+)-Isopropyl-((*S*)-(((2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(4-amino-2-oxypyrimidin-1(2*H*)-yl)-4-fluoro-3-(hydroxymethyl)-3-methyltetrahydrofuran-2-yl)methoxy)(phenoxy)phosphoryl)-L-alaninate (**2.37**)**



To a 0 °C solution of  $\beta$ -nucleoside **2.35** (37 mg, 0.14 mmol, 1.0 equiv.) in pyridine (0.7 mL, 0.2 M), the Protide reagent (74 mg, 0.16 mmol, 1.2 equiv.) and  $\text{Me}_2\text{AlCl}$  (1 M in hexanes, 68  $\mu\text{L}$ , 0.068 mmol, 0.50 equiv.) were added. The resulting reaction mixture was stirred at 25 °C for 24 hours. The reaction was quenched with methanol (100  $\mu\text{L}$ ) and the volatiles were removed under reduced pressure. Purification of the crude product by column chromatography ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  90:10) provided the product **2.37** (30 mg, 41% yield) as a white solid and recovered starting material (14 mg, 38% yield).

$R_f$  = 0.21 (DCM/MeOH, 85:15);

$[\alpha]^{25}_{\text{D}} +66$  ( $c=1.1$ , MeOH);

**Formula:**  $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{FN}_4\text{O}_8\text{P}$ ; **MW:** 542.50;

**IR** (neat)  $\nu_{\text{max}}$  3335, 3201, 2980, 2938, 1724, 1644, 1483, 1209  $\text{cm}^{-1}$ ;

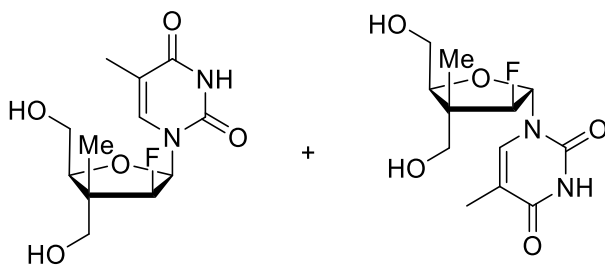
**$^1\text{H}$  NMR** (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.82 (dd,  $J = 7.5, 1.3$  Hz, 1H), 7.41 – 7.36 (m, 2H), 7.31 – 7.26 (m, 2H), 7.25 – 7.18 (m, 1H), 6.19 (dd,  $J = 20.9, 3.1$  Hz, 1H), 5.88 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 5.07 – 4.95 (m, 2H), 4.27 – 4.23 (m, 3H), 3.97 – 3.89 (m, 1H), 3.55 (s, 2H), 1.36 (dd,  $J = 7.2, 0.6$  Hz,

3H), 1.23 (d,  $J = 6.3$  Hz, 6H), 1.11 (d,  $J = 3.1$  Hz, 3H) ppm; OH and NH<sub>2</sub> signal missing possibly due to exchange in CD<sub>3</sub>OD

<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  173.0 (d,  $J = 5.7$  Hz), 166.4, 156.6, 150.8 (d,  $J = 7.2$  Hz), 141.9 (d,  $J = 2.6$  Hz), 129.4 (d,  $J = 1.4$  Hz), 124.8 (d,  $J = 1.5$  Hz), 120.1 (d,  $J = 4.9$  Hz), 94.8 (d,  $J = 191.8$  Hz), 93.9, 86.9 (d,  $J = 16.7$  Hz), 81.2 (d,  $J = 8.2$  Hz), 68.7, 66.8 (dd,  $J = 5.9, 2.6$  Hz), 66.3 (d,  $J = 8.2$  Hz), 50.3 (d,  $J = 1.8$  Hz), 49.8 (d,  $J = 16.8$  Hz), 20.5 (d,  $J = 8.3$  Hz), 19.1 (d,  $J = 6.4$  Hz), 10.6 (d,  $J = 11.7$  Hz) ppm;

HRMS (ESI<sup>+</sup>)  $m/z$  [M+Na]<sup>+</sup> calcd for C<sub>23</sub>H<sub>32</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>8</sub>PNa<sup>+</sup>: 565.1834; found 565.1834 (-0.084 ppm).

**(+)-1-((2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-fluoro-4,5-bis(hydroxymethyl)-4-methyltetrahydrofuran-2-yl)-5-methylpyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione (2.40 and minor 2.41)**



To a solution of lactol **2.04** (58 mg, 0.15 mmol, 1.0 equiv.) in anhydrous DCE (1.0 mL, 0.15 M) at 25 °C, (cyclohexyl)<sub>2</sub>BI (0.50 M solution in DCM, 0.45 mL, 0.23 mmol, 1.5 equiv.) was added. The reaction mixture was then stirred at 25 °C for 90 minutes before the addition of silylated thymine (0.90 M in DCE, 0.33 mL, 0.30 mmol, 2.0 equiv.). The resulting mixture was warmed to 80 °C and stirred 4 hours. After cooling to 25 °C, methanol (~0.1 mL) was added and the volatiles were removed under reduced pressure. The crude was dissolved in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOAc (75:25) and filtered over a silica plug eluted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOAc (75:25, then 50:50, then 25:75 and 0:100) to afford the product as a mixture of anomers ( $\beta$ : $\alpha$  = ~2.5:1, 73 mg, 99% crude yield) that was used immediately in the next step. The crude mixture of protected nucleosides (73 mg, 0.15 mmol, 1.0 equiv.) was dissolved in methanol (1.5 mL, 0.1M)

and NaOH (6N, 25  $\mu$ L, 0.15 mmol, 1.0 equiv.) and the resulting mixture was stirred at 25  $^{\circ}$ C for 2 hours. Acidic resin (*ca.* 1g) was then added and stirring was continued for 15 minutes at which point the resin was filtered, washed with methanol and the filtrate was concentrated under reduced pressure. Purification on C18 silica (water/MeOH) provided the  $\beta$ -anomer **2.40** (55 mg, 38% yield over 2 steps) and the  $\alpha$ -anomer **2.41** (25 mg, 16% yield over 2 steps) as white foams.

**$\beta$ -anomer (2.40, major):**

$[\alpha]^{25}_{\text{D}}$  +92 ( $c$ =1.6, MeOH);

**Formula:**  $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{FN}_2\text{O}_5$ ; **MW:** 288.27 g/mol;

**IR** (neat)  $\nu_{\text{max}}$  3386, 3075, 2930, 2886, 1693, 1666, 1470, 1282  $\text{cm}^{-1}$ ;

**$^1\text{H}$  NMR** (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.70 (s, 1H), 6.14 (dd,  $J$  = 20.7, 3.3 Hz, 1H), 4.95 (dd,  $J$  = 53.9, 3.3 Hz, 1H), 4.05 (dd,  $J$  = 7.1, 4.9 Hz, 1H), 3.79 – 3.70 (m, 2H), 3.57 – 3.51 (m, 2H), 1.91 (s, 3H), 1.10 (d,  $J$  = 3.3 Hz, 3H) ppm; OH and NH signals missing possibly due to exchange in  $\text{CD}_3\text{OD}$

**$^{13}\text{C}$  NMR** (126 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  167.4, 152.8, 138.8 (d,  $J$  = 3.0 Hz), 110.2, 96.5 (d,  $J$  = 192.7 Hz), 87.1 (d,  $J$  = 16.4 Hz), 84.9, 68.0 (d,  $J$  = 8.0 Hz), 63.2 (d,  $J$  = 1.8 Hz), 50.8 (d,  $J$  = 16.7 Hz), 12.6, 11.9 (d,  $J$  = 12.5 Hz) ppm;

**HRMS** (ESI $^{+}$ )  $m/z$   $[\text{M}+\text{Na}]^{+}$  calcd for  $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{FN}_2\text{O}_5\text{Na}^{+}$ : 311.1014; found: 311.1013 (-0.094 ppm).

**$\alpha$ -anomer (2.41, minor):**

$[\alpha]^{25}_{\text{D}}$ ; +47 ( $c$ =0.26, MeOH);

**Formula:**  $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{FN}_2\text{O}_5$ ; **MW:** 288.27 g/mol;

**IR** (neat)  $\nu_{\text{max}}$  3368, 2977, 2948, 1691, 1470, 1053  $\text{cm}^{-1}$ ;

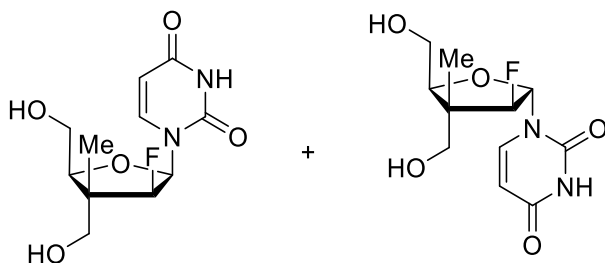
**$^1\text{H}$  NMR** (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.46 (d,  $J$  = 1.2 Hz, 1H), 6.00 (dd,  $J$  = 15.7, 5.0 Hz, 1H), 5.28 (dd,  $J$  = 54.3, 5.0 Hz, 1H), 4.45 – 4.37 (m, 1H), 3.75 – 3.67 (m, 2H), 3.62 – 3.53 (m, 2H), 1.91 (d,  $J$  = 1.2 Hz, 3H), 1.08 (d,  $J$  = 3.5 Hz, 3H) ppm;

<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 167.4, 152.8, 138.8 (d, *J* = 3.0 Hz), 110.2, 96.5 (d, *J* = 192.7 Hz), 87.2 (d, *J* = 16.4 Hz), 84.9, 68.0 (d, *J* = 8.0 Hz), 63.2 (d, *J* = 1.8 Hz), 50.8 (d, *J* = 16.7 Hz), 12.6, 11.9 (d, *J* = 12.5 Hz) ppm;

HRMS (ESI+) *m/z* [M+Na]<sup>+</sup> calcd for C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>5</sub>Na<sup>+</sup>: 311.1014; found: 311.1013 (-0.094 ppm).

The products were assigned by comparison of the chemical shifts and coupling constants of each of the anomers with cytosine derived nucleoside analogues **2.36** and **2.37**.

**(+)-1-((2R,3S,4R,5S)-3-fluoro-4,5-bis(hydroxymethyl)-4-methyltetrahydrofuran-2-yl)pyrimidine-2,4(1H,3H)-dione (2.38 and minor 2.39)**



To a solution of lactol **2.04** (58 mg, 0.15 mmol, 1.0 equiv.) in anhydrous DCE (1.0 mL, 0.15 M) at 25 °C, (cyclohexyl)<sub>2</sub>BI (0.50 M solution in DCM, 0.45 mL, 0.23 mmol, 1.5 equiv.) was added. The reaction mixture was then stirred at 25 °C for 90 minutes before the addition of silylated uracil (0.90 M in DCE, 0.33 mL, 0.30 mmol, 2.0 equiv.). The resulting mixture was warmed to 80 °C and stirred 4 hours. After cooling to 25 °C, methanol (~0.1 mL) was added and the volatiles were removed under reduced pressure. The crude was dissolved in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOAc (75:25) and filtered over a silica plug eluted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOAc (75:25, then 50:50, then 25:75 and 0:100) to afford the product as a mixture of anomers (β:α = ~3:1, 73 mg, 98% crude yield) that was used immediately in the next step. The crude mixture of protected nucleosides (73 mg, 0.15 mmol, 1.0 equiv.) was dissolved in methanol (1.5 mL, 0.1 M) and aqueous NaOH (2.5 N, 0.12 mL, 0.30 mmol, 2.0 equiv.) was added. The resulting mixture was stirred at 25 °C for 3 hours at which point acidic resin (*ca.* 1 g) was added and stirring was



continued for 15 minutes. The resin was then filtered, washed with methanol and the filtrate was concentrated under reduced pressure. Purification on C18 silica (water/MeOH) provided the  $\beta$ -anomer **2.38** (24 mg, 58% yield over 2 steps) and the  $\alpha$ -anomer **2.39** (7.6 mg, 19% yield over 2 steps) as white foams.

**$\beta$ -anomer (2.38, major):**

$[\alpha]^{25}_{\text{D}} +107$  (c=1.5, MeOH);

**Formula:** C<sub>11</sub>H<sub>15</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>5</sub>; **MW:** 274.10 g/mol;

**IR** (neat)  $\nu_{\text{max}}$  3413, 2935, 2887, 2356, 1690, 1271 cm<sup>-1</sup>;

**<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  7.82 (dd,  $J$  = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 6.15 (dd,  $J$  = 20.4, 3.3 Hz, 1H), 5.68 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 1H), 4.96 (dd,  $J$  = 54.4, 3.5 Hz, 1H), 4.03 (dd,  $J$  = 7.1, 5.0 Hz, 1H), 3.74 – 3.68 (m, 2H), 3.55 – 3.51 (m, 2H), 1.09 (d,  $J$  = 3.3 Hz, 3H) ppm; OH signals missing possibly due to exchange in CD<sub>3</sub>OD

**<sup>13</sup>C NMR** (126 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  168.8, 153.7, 142.9, 101.6, 96.5 (d,  $J$  = 192.5 Hz), 87.5 (d,  $J$  = 16.5 Hz), 85.0, 67.9 (d,  $J$  = 7.7 Hz), 63.2, 50.8 (d,  $J$  = 16.7 Hz), 11.9 (d,  $J$  = 12.2 Hz) ppm;

**HRMS** (ESI+)  $m/z$  [M+Na]<sup>+</sup> calcd for C<sub>11</sub>H<sub>15</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>5</sub>Na<sup>+</sup>: 297.0857; found: 297.0861 (+1.43 ppm).

**$\alpha$ -anomer (2.39 minor):**

$[\alpha]^{25}_{\text{D}} +37$  (c=0.4, MeOH);

**Formula:** C<sub>11</sub>H<sub>15</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>5</sub>; **MW:** 274.10 g/mol;

**IR** (neat)  $\nu_{\text{max}}$  3369, 2926, 1668, 1462, 1261, 1024 cm<sup>-1</sup>;

**<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  7.69 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 1H), 5.97 (dd,  $J$  = 15.6, 4.7 Hz, 1H), 5.74 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 1H), 5.28 (dd,  $J$  = 54.0, 4.7 Hz, 1H), 4.40 (dd,  $J$  = 6.8, 4.9 Hz, 1H), 3.75 – 3.68 (m, 2H), 3.59 – 3.51 (m, 2H), 1.08 (d,  $J$  = 3.6 Hz, 3H) ppm; OH and NH signals missing possibly due to exchange in CD<sub>3</sub>OD

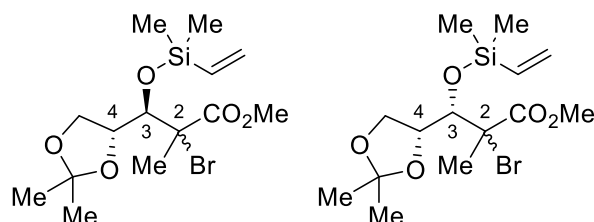
**<sup>13</sup>C NMR** (126 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  166.2, 152.3, 143.0, 102.9, 98.2 (d,  $J$  = 192.9 Hz), 91.4 (d,  $J$  = 35.2 Hz), 86.0 (d,  $J$  = 3.5 Hz), 65.9, 62.4, 49.8 (d,  $J$  = 16.8 Hz), 11.0 (d,  $J$  = 11.7 Hz) ppm;

**HRMS** (ESI+)  $m/z$   $[M+Na]^+$  calcd for  $C_{11}H_{15}FN_2O_5Na^+$ : 297.0857; found: 297.0861 (+1.43 ppm).

The products were assigned by comparison of the coupling constants of each of the anomers with cytosine derived nucleoside analogues **2.36** and **2.37**.

### Partie expérimentale du chapitre 3 et 4

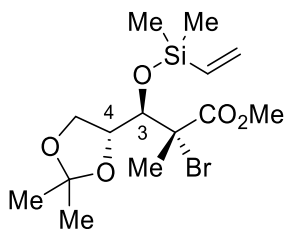
#### Mmethyl-(3*R*)-2-bromo-3-((dimethyl(vinyl)silyl)oxy)-3-((*R*)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-2-methylpropanoate (**3.09**)



3,4-*anti* : 3,4-*syn* = ~10 : 1

To a 0 °C solution of the crude free secondary alcohol **S09**<sup>48</sup> (149 g, 500 mol, 1.00 equiv.) in  $CH_2Cl_2$  (1L, 0.5M), imidazole (85 g, 1.2 mol, 2.5 equiv.) was added in one portion. Upon complete dissolution of imidazole (*ca.* 15 minutes), chloro(dimethyl)vinylsilane (76.0 mL, 550 mmol, 1.10 equiv.) was added dropwise. The reaction was then warmed to 25 °C and stirring was continued for 16 hours at which point  $^1H$  NMR showed complete conversion of starting material. The reaction mixture was slowly poured in vigorously stirred cold water (500 mL) and stirring was continued for 15 minutes. The phases were separated, and the aqueous layer was extracted with  $CH_2Cl_2$  (1x 250 mL) and the combined organic fractions were washed with 0.5N HCl (2x 250 mL) and brine, dried over  $MgSO_4$ , filtered and concentrated under reduced pressure to afford the crude product as a dark yellow oil. Purification using a large silica plug (Hexanes/ $Et_2O$ , 100:0 (500 mL), 95:5 (500 mL), 90:10 (1L), 85:10 (2L), 80:20 (500 mL)) to provide the product **3.09** (99g, 52% yield over 3 steps, 3,4-*anti* : 3,4-*syn* = ~10:1) as a light-yellow oil. The diastereoisomers were not separated at that point.

**Data for the 2,3-*anti* stereoisomer**



**R<sub>f</sub>**=0.37 (Hexanes/Et<sub>2</sub>O 90:10);

**[α]<sup>25</sup><sub>D</sub>** -2.7 (*c*= 2.0, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>);

**Formula:** C<sub>14</sub>H<sub>25</sub>BrO<sub>5</sub>Si; **MW:** 381.34 g/mol;

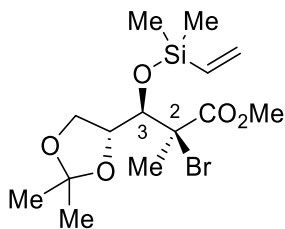
**IR** (neat) ν<sub>max</sub> 2985, 2953, 1744, 1250, 1053, 839 cm<sup>-1</sup>;

**<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.15 (dd, *J* = 20.3, 14.9 Hz, 1H), 6.02 (dd, *J* = 14.9, 3.9 Hz, 1H), 5.75 (dd, *J* = 20.3, 3.8 Hz, 1H), 4.62 – 4.57 (m, 2H), 3.98 – 3.91 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 1.77 (s, 3H), 1.46 (s, 3H), 1.35 (s, 3H), 0.24 (s, 3H), 0.24 (s, 3H) ppm;

**<sup>13</sup>C NMR** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 170.6, 137.7, 133.4, 108.1, 76.9, 75.9, 64.6, 61.4, 53.4, 26.2, 24.5, 23.8, -0.9, -1.3 ppm;

**HRMS** (ESI+) *m/z* [M+Na]<sup>+</sup> calcd for: C<sub>14</sub>H<sub>25</sub>BrO<sub>5</sub>SiNa<sup>+</sup>: 403.0547; found 403.0533 (-3.5 ppm).

**Data for the 2,3-*syn* stereoisomer (6:1 mix with 3,4-*syn* product)**



**R<sub>f</sub>**=0.21 (Hexanes/Et<sub>2</sub>O 90:10);

**[α]<sup>25</sup><sub>D</sub>** +11 (*c*= 0.75, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>);

**Formula:** C<sub>14</sub>H<sub>25</sub>BrO<sub>5</sub>Si; **MW:** 381.34 g/mol;

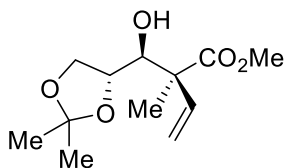
**IR** (neat)  $\nu_{\text{max}}$  2987, 2952, 1744, 1254, 1014, 838  $\text{cm}^{-1}$ ;

**$^1\text{H}$  NMR** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.25 (dd,  $J = 20.4, 14.9$  Hz, 1H), 6.07 (dd,  $J = 14.9, 3.7$  Hz, 1H), 5.82 (dd,  $J = 20.4, 3.7$  Hz, 1H), 4.33 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 4.09 (dd,  $J = 8.1, 6.5$  Hz, 1H), 4.02 (dd,  $J = 13.5, 6.5$  Hz, 1H), 3.81 – 3.79 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 1.89 (s, 3H), 1.35 (s, 3H), 1.29 (s, 3H), 0.34 (s, 3H), 0.31 (s, 3H) ppm;

**$^{13}\text{C}$  NMR** (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  170.8, 137.7, 133.7, 109.8, 78.4, 76.4, 68.3, 64.9, 52.9, 26.1, 25.1, 22.2, -0.7, -1.0 ppm;

**HRMS** (ESI+)  $m/z$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  calcd for:  $\text{C}_{14}\text{H}_{25}\text{BrO}_5\text{SiNa}^+$ : 403.0547; found 403.0533 (-3.5 ppm).

**(-)-Methyl-(*S*)-2-((*S*)-((*R*)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)(hydroxy)methyl)-2-methylbut-3-enoate**



In a 250 mL round bottom flask the  $\alpha$ -bromo ester **3.09** (36 g, 95 mmol, 1.0 equiv.), a mixture of THF/Water (99:1, 125 mL, 0.80M),  $\text{Bu}_3\text{N}$  (45.3 mL, 190 mmol, 2.00 equiv.) and  $\text{Ir}(\text{dtbbpy})(\text{ppy})_2\text{PF}_6$  (8.7 mg, 9.5  $\mu\text{mol}$ , 0.01 mol%) were added. Two sets of blue LEDs were then placed next to the flask and the whole setup was covered with aluminium foil. The mixture was stirred vigorously for 16 hours at 25  $^\circ\text{C}$  under blue light irradiation at which point TLC showed complete conversion of the starting material. At that point, irradiation was stopped, and the reaction mixture was cooled to 0  $^\circ\text{C}$  and ethanolamine (17.2 mL, 285 mmol, 3.00 equiv.) was added. Stirring was continued for 15 minutes and  $\text{Et}_3\text{N}\cdot 3\text{HF}$  (17.2 mL, 105 mmol, 1.10 equiv.) was added and a thick white precipitate appears. Stirring was continued for another 45 minutes and hexanes was added followed by filtration over celite plug rinsed with hexanes. After evaporation of the volatiles, the crude product (2,3-*syn*, >20:1 *dr*) was purified using a large  $\text{SiO}_2$  pad (*ca.* 600 mL of silica, eluted with Hexanes/ $\text{EtOAc}$ : 90:10 (300 mL), 85:15 (300 mL), 80:20 (300 mL), 70:30 (600 mL), 60:40 (600 mL) 50:50 (300 mL)) to afford the pure product **3.10** (2,3-*syn*, 3,4-*anti*, 18.5 g, 80% yield) as a light-yellow oil. The minor 3,4-*syn*

product from aldol was separated at this point and recovered as a slightly yellow oil (1.92 g, 9% yield). The minor product was not characterized, the 3,4-*syn* stereochemistry was assigned by comparison with the allylated product described previously.<sup>48</sup>

**R<sub>f</sub>**=0.3 (Hexanes//EtOAc, 65:35);

**[α]<sup>25</sup><sub>D</sub>** -20 (*c*= 1.1, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>);

**Formula:** C<sub>12</sub>H<sub>20</sub>O<sub>5</sub>; **MW:** 244.29 g/mol;

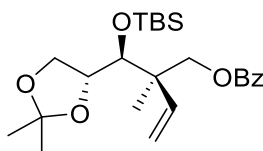
**IR** (neat) ν<sub>max</sub> 3483, 2986, 2952, 1722, 1454, 1368, 1255 cm<sup>-1</sup>;

**<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.12 (dd, *J* = 17.6, 10.8 Hz, 1H), 5.32 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 5.25 (d, *J* = 17.6 Hz, 1H), 4.08 – 3.99 (m, 3H), 3.96 – 3.91 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 1.37 (s, 3H), 1.35 (s, 3H), 1.32 (s, 3H) ppm; OH signal missing possibly due to exchange in CDCl<sub>3</sub>

**<sup>13</sup>C NMR** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 175.0, 138.4, 117.3, 109.1, 76.1, 75.6, 67.2, 52.8, 52.4, 26.4, 25.4, 15.2 ppm;

**HRMS** (ESI+) *m/z* [M+Na]<sup>+</sup> calcd for: C<sub>12</sub>H<sub>20</sub>O<sub>5</sub>Na<sup>+</sup>: 267.1203; found 267.1204 (+0.41 ppm).

**(+)-(R)-2-((S)-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)((R)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)methyl)-2-methylbut-3-en-1-yl benzoate (4.21)**



To a 0 °C solution of the secondary alcohol **3.10** (4.9 g, 20 mmol, 1.0 equiv.) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (25 mL, 0.80 M) was added pyridine (3.2 mL, 40 mmol, 2.0 equiv.) followed by dropwise addition of TBSOTf (5.5 mL, 24 mmol, 1.2 equiv.). The resulting reaction mixture was stirred at 25 °C for 16 hours before addition of Et<sub>2</sub>O/Hexanes (1:1, 25 mL) and saturated aqueous NH<sub>4</sub>Cl (30 mL). After stirring vigorously for 10 minutes, the layers were separated, and the aqueous layer was extracted with Et<sub>2</sub>O/Hexanes (1:1, 2x30 mL). The organic fractions were combined and washed successively with 1N HCl (2x40 mL), water and brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude residue (7.2 g, 99% yield) was azeotroped with PhMe (2x10 mL) and used directly in the next reaction.

A solution of the crude ester (7.2 g, 20 mmol, 1.0 equiv.) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (40 mL, 0.50 M) was cooled to -40 °C (MeCN/dry ice bath) and DIBAL-H (45 mL, 45 mmol, 2.2 equiv.) was added down the side of the flask, over about 10 minutes. After stirring 90 minutes at -40 °C, saturated aqueous Rochelle salt (60 mL) was slowly added followed by saturated aqueous Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (10 mL) and Et<sub>2</sub>O (40 mL). The biphasic mixture was then warmed to room temperature and vigorously stirred until both phases were clear (about 2 hours). The layers were separated, the aqueous layer was extracted with Et<sub>2</sub>O (2x40 mL) and the combined organic fractions were washed with saturated aqueous Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> followed by brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure to afford the crude primary alcohol as a colorless oil used directly in the next step.

The crude primary alcohol (6.6 g, 20 mmol, 1.0 equiv.) was dissolved in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mL, 1.0M) and pyridine (6.5 mL, 80 mmol, 4.0 equiv.) was added followed by DMAP (0.49g, 4.0 mmol, 0.20 equiv.). The resulting reaction mixture was cooled to 0°C and benzoyl chloride (2.8 mL, 24 mmol, 1.2 equiv.) was added dropwise. The reaction mixture was slowly warmed to room temperature and stirred for 5 hours before being cooled to 0°C followed by addition of ethylenediamine (0.94 mL, 14 mmol, 0.70 equiv.). After stirring 45 minutes, most of the CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> was evaporated and the residue was diluted with Et<sub>2</sub>O, loaded on a silica plug and eluted with Hexanes/EtOAc (1:1) to afford the crude product as an oil. Purification by flash column chromatography affords pure **4.21** (5.9 g, 68% yield over 3 steps) as a colorless oil.

**R<sub>f</sub>**=0.68 (Hexanes//EtOAc, 80:20);

**[α]<sup>25</sup><sub>D</sub>** +24 (*c*= 2.6, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>);

**Formula:** C<sub>24</sub>H<sub>38</sub>O<sub>5</sub>Si; **MW:** 434.25 g/mol;

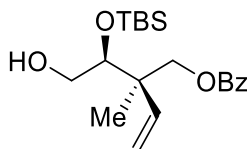
**IR** (neat)  $\nu_{\text{max}}$  2983, 2953, 2857, 1722, 1267, 1110 832 cm<sup>-1</sup>;

**<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.08 – 8.02 (m, 2H), 7.61 – 7.55 (m, 1H), 7.50 – 7.43 (m, 2H), 5.99 (dd, *J* = 17.7, 11.0 Hz, 1H), 5.26 – 5.18 (m, 2H), 4.27 – 4.20 (m, 4H), 3.81 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.46 (s, 3H), 1.33 (s, 3H), 1.24 (s, 3H), 0.95 (s, 9H), 0.18 (s, 3H), 0.09 (s, 3H) ppm;

**<sup>13</sup>C NMR** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  166.5, 139.0, 133.1, 130.4, 129.6, 128.6, 116.4, 110.1, 107.4, 76.2, 75.3, 69.4, 64.4, 45.1, 26.3, 24.9, 18.9, 18.6, -3.0, -4.4 ppm;

**HRMS** (ESI+) *m/z* [M+Na]<sup>+</sup> calcd for: C<sub>24</sub>H<sub>38</sub>O<sub>5</sub>Si Na<sup>+</sup>: 457.2381; found 457.2374 (-1.53 ppm).

**(+)-(R)-2-((S)-1-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-2-hydroxyethyl)-2-methylbut-3-en-1-yl benzoate (S10)**



To a 0 °C solution of the acetal **4.21** (5.2 g, 12 mmol, 1.0 equiv.) in EtOAc (120 mL, 0.1 M), periodic acid (4.1 g, 18 mmol, 1.5 equiv.) was added in one portion. The resulting heterogeneous mixture was stirred vigorously 15 minutes at 0 °C and then at room temperature until complete conversion of the starting material (typically 3-4 hours, TLC monitoring). Upon completion of the reaction, the mixture was diluted with Et<sub>2</sub>O (*ca.* 100 mL) and slowly poured in cold saturated aqueous Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (75 mL) and saturated aqueous Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (10 mL). After vigorously stirring 30 minutes, the layers were separated, and the aqueous layer was extracted with Et<sub>2</sub>O (1x50 mL) and the combined organic fractions were washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure to afford the aldehyde (4.4 g, 100% yield, crude) used directly in the next step.

**<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.59 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 8.04 – 7.99 (m, 2H), 7.63 – 7.56 (m, 1H), 7.52 – 7.43 (m, 2H), 6.10 (dd, *J* = 17.7, 11.0 Hz, 1H), 5.29 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 5.24 (dd, *J* = 17.6, 0.7 Hz, 1H), 4.35 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 4.23 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 3.94 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 1.24 (s, 3H), 0.94 (s, 9H), 0.05 (s, 3H), 0.04 (s, 3H) ppm

The crude aldehyde (4.4 g, 12 mmol, 1.0 equiv.) was dissolved in THF (60 mL, 0.20 M) and the resulting solution was cooled to -40 °C. LiBH<sub>4</sub> (2 M in THF, 6.0 mL, 12 mmol, 1.0 equiv.) was added dropwise and the reaction mixture was stirred at -40°C for 1 hour. The reaction was quenched with slow addition of 0.1N HCl (60 mL) and the biphasic mixture was stirred vigorously for 30 minutes at 25°C at which point, Et<sub>2</sub>O was added and the layers were separated. The aqueous layer was extracted with Et<sub>2</sub>O (2x30 mL) and the combined organic

layers were washed with 1N HCl (25 mL), water and brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure to afford the crude primary alcohol. Purification by flash chromatography affords pure **S10** (3.7g, 85% yield over 2 steps) as a colorless oil.

**R<sub>f</sub>**=0.37 (Hexanes//EtOAc, 80:20);

**[α]<sup>25<sub>D</sub></sup>** +4.8 (*c*=6.3, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>);

**Formula:** C<sub>20</sub>H<sub>32</sub>O<sub>4</sub>Si; **MW:** 364.56 g/mol;

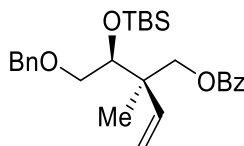
**IR** (neat)  $\nu_{\text{max}}$  3501, 2953, 2929, 256, 1720, 1704, 1269, 1104, 708 cm<sup>-1</sup>;

**<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.08 – 8.03 (m, 2H), 7.62 – 7.55 (m, 1H), 7.50 – 7.43 (m, 2H), 6.07 (dd, *J* = 17.7, 11.0 Hz, 1H), 5.27 – 5.16 (m, 2H), 4.30 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 4.27 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 3.85 (dd, *J* = 5.3, 3.5 Hz, 1H), 3.75 (ddd, *J* = 11.5, 5.7, 3.6 Hz, 1H), 3.71 – 3.64 (m, 1H), 1.21 (s, 3H), 0.94 (s, 9H), 0.15 (s, 3H), 0.10 (s, 3H) ppm; OH signal missing possibly due to exchange in CDCl<sub>3</sub>

**<sup>13</sup>C NMR** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  166.4, 139.7, 133.0, 130.3, 129.5, 128.4, 115.5, 76.8, 68.9, 64.2, 44.7, 26.0, 18.8, 18.3, -4.0, -4.8 ppm;

**HRMS** (ESI<sup>+</sup>) *m/z* [M+H]<sup>+</sup> calcd for: C<sub>20</sub>H<sub>33</sub>O<sub>4</sub>Si<sup>+</sup>: 365.2143; found: 365.2165 (-6.0 ppm).

**(+)-(R)-2-((S)-2-(benzyloxy)-1-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)ethyl)-2-methylbut-3-en-1-yl benzoate (4.22)**



To a 0 °C solution of the primary alcohol **S10** (3.7 g, 10 mmol, 1.0 equiv.) in Cyclohexane/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2:1, 100 mL, 0.10 M) was added benzyl 2,2,2-trichloroacetimidate (2.4 mL, 13 mmol, 1.3 equiv.) and trifluoromethanesulfonic acid (0.13 mL, 1.5 mL, 0.15 equiv.). The resulting suspension was stirred for 16 hours and Et<sub>3</sub>N (0.7 mL, 5 mmol, 0.5 equiv.) was added. The volatiles were removed under reduced pressure, hexanes was then added and the solids were filtered over a pad of celite. Purification by flash chromatography (Hexanes/Et<sub>2</sub>O) afford pure **4.22** (3.8 g, 84% yield) as a colorless oil.



$R_f=0.51$  (Hexanes//EtOAc, 90:10);

$[\alpha]^{25}_D +9.8$  ( $c=3.6$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ );

**Formula:**  $\text{C}_{27}\text{H}_{38}\text{O}_4\text{Si}$ ; **MW:** 454.68 g/mol;

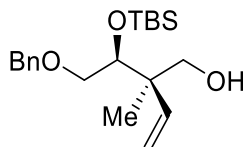
**IR** (neat)  $\nu_{\text{max}}$  2953, 2928, 2855, 1720, 1269, 1108  $\text{cm}^{-1}$ ;

**$^1\text{H}$  NMR** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.10 – 8.03 (m, 2H), 7.61 – 7.56 (m, 1H), 7.51 – 7.43 (m, 2H), 7.42 – 7.27 (m, 5H), 6.05 (dd,  $J=17.7, 11.0$  Hz, 1H), 5.24 – 5.17 (m, 2H), 4.54 (d,  $J=11.9$  Hz, 1H), 4.48 (d,  $J=11.9$  Hz, 1H), 4.34 (d,  $J=10.6$  Hz, 1H), 4.27 (d,  $J=10.6$  Hz, 1H), 3.99 (dd,  $J=6.4, 2.9$  Hz, 1H), 3.67 (dd,  $J=10.0, 3.0$  Hz, 1H), 3.39 (dd,  $J=10.0, 6.4$  Hz, 1H), 1.22 (s, 3H), 0.92 (s, 9H), 0.11 (s, 3H), 0.08 (s, 3H) ppm;

**$^{13}\text{C}$  NMR** (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  166.6, 139.5, 138.3, 133.0, 130.6, 129.6, 128.5, 128.4, 127.8, 127.7, 115.7, 75.9, 73.6, 73.4, 69.2, 45.0, 26.1, 18.8, 18.5, -3.8, -5.0 ppm;

**HRMS** (ESI+)  $m/z$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  calcd for  $\text{C}_{27}\text{H}_{39}\text{O}_4\text{Si}^+$ : 455.2612; found 455.2592 (-4.4 ppm).

**(+)-(R)-2-((S)-2-(benzyloxy)-1-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)ethyl)-2-methylbut-3-en-1-ol (S11)**



To a  $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$  solution of the benzoate **4.22** (3.2 g, 7.0 mmol, 1.0 equiv.) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (21 mL, 0.33 M), DIBAL-H (1M in hexanes, 17 mL, 17 mmol, 2.4 equiv.) was added over about 10 minutes via syringe. The resulting solution was stirred for 1 hour at  $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$  before addition of  $\text{Et}_2\text{O}$  (20 mL) followed by saturated aqueous Rochelle salt (30 mL). The biphasic mixture was warmed to room temperature and stirred vigorously for 2 hours. The layers were separated, the aqueous layer was extracted with  $\text{Et}_2\text{O}$  (2x25 mL) and the combined organic fractions were washed with 0.1N HCl, water and brine, dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered and concentrated under reduced pressure. Purification by flash chromatography provided the pure product **S11** (1.5g, 61% yield) as a colorless oil.

$R_f=0.41$  (Hexanes//EtOAc, 80:20);

$[\alpha]^{25}_D +2.9$  ( $c=3.0$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ );

**Formula:**  $\text{C}_{20}\text{H}_{34}\text{O}_3\text{Si}$ ; **MW:** 350.57 g/mol;

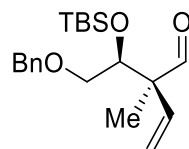
**IR** (neat)  $\nu_{\text{max}}$  3455, 2953, 2928, 2855, 1471, 1096, 833  $\text{cm}^{-1}$ ;

**$^1\text{H}$  NMR** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.38 – 7.28 (m, 5H), 5.93 (dd,  $J = 17.8, 11.0$  Hz, 1H), 5.15 (dd,  $J = 11.1, 1.2$  Hz, 1H), 5.08 (dd,  $J = 17.8, 1.3$  Hz, 1H), 4.52 (d,  $J = 11.9$  Hz, 1H), 4.49 (d,  $J = 11.9$  Hz, 1H), 3.79 (dd,  $J = 5.4, 3.9$  Hz, 1H), 3.62 (dd,  $J = 10.1, 3.8$  Hz, 2H), 3.57 – 3.51 (m, 1H), 3.44 (dd,  $J = 10.1, 5.5$  Hz, 1H), 2.66 (s, 1H), 1.11 (s, 3H), 0.91 (s, 9H), 0.10 (s, 3H), 0.08 (s, 3H) ppm;

**$^{13}\text{C}$  NMR** (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  141.4, 138.0, 128.5, 127.84, 127.78, 114.8, 77.6, 73.5, 73.0, 68.1, 45.7, 26.1, 19.0, 18.4, -3.9, -4.9 ppm;

**HRMS** (ESI<sup>+</sup>)  $m/z$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  calcd for  $\text{C}_{20}\text{H}_{34}\text{O}_3\text{SiNa}^+$ : 373.2169; found 373.2155 (-3.8 ppm).

**(+)-(S)-2-((S)-2-(benzyloxy)-1-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)ethyl)-2-methylbut-3-enal**  
**(4.23)**



To a solution of the primary alcohol **S11** (0.84g, 2.4 mmol, 1.0 equiv.) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (24 mL, 0.10 M), Dess-Martin periodinane (DMP, 1.1 g, 2.6 mmol, 1.1 equiv.) was added and the resulting suspension was stirred for 16 hours before addition of saturated aqueous  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  (20 mL). The biphasic mixture was vigorously stirred for 30 minutes and the layers were then separated. The aqueous layer was extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1x20 mL), the combined organic fractions were washed with brine, dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered and concentrated under reduced pressure. Purification by flash chromatography (Hexanes/EtOAc) provided pure **4.23** (700 mg, 84% yield) as a colorless oil.

$R_f=0.59$  (Hexanes/EtOAc, 88:12);

$[\alpha]^{25}_{\text{D}} +2.0$  ( $c=3.0$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ );

**Formula:**  $\text{C}_{20}\text{H}_{32}\text{O}_3\text{Si}$ ; **MW:** 348.56 g/mol;

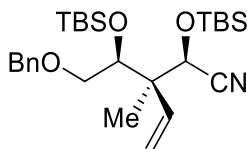
**IR** (neat)  $\nu_{\text{max}}$  2953, 2928, 2856, 1726, 1471, 1098, 834  $\text{cm}^{-1}$ ;

**$^1\text{H}$  NMR** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.58 (s, 1H), 7.37 – 7.27 (m, 5H), 6.06 (dd,  $J = 17.8, 10.9$  Hz, 1H), 5.29 (d,  $J = 10.9$  Hz, 1H), 5.13 (d,  $J = 17.8$  Hz, 1H), 4.47 (d,  $J = 11.9$  Hz, 1H), 4.43 (d,  $J = 11.9$  Hz, 1H), 4.10 (t,  $J = 5.2$  Hz, 1H), 3.46 (dd,  $J = 9.9, 5.1$  Hz, 1H), 3.42 (dd,  $J = 9.9, 5.4$  Hz, 1H), 1.18 (s, 3H), 0.86 (s, 9H), 0.06 (s, 3H), 0.04 (s, 3H) ppm;

**$^{13}\text{C}$  NMR** (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  201.9, 137.8, 136.9, 128.4, 127.68, 127.65, 117.2, 75.4, 73.3, 72.0, 56.7, 25.8, 18.1, 14.5, -4.1, -5.0 ppm;

**HRMS** (ESI+)  $m/z$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  calcd for  $\text{C}_{20}\text{H}_{32}\text{O}_3\text{SiNa}^+$ : 371.2013; found 371.2000 (-3.5 ppm).

**(-)-(2*R*,3*R*)-3-((*S*)-2-(benzyloxy)-1-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)ethyl)-2-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-3-methylpent-4-enenitrile (S12)**



A solution of the aldehyde **4.23** (700 mg, 2.01 mmol, 1.00 equiv.) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 mL, 0.10 M) was cooled to  $-15^\circ\text{C}$  ( $\text{NH}_4\text{Cl}/\text{ice}$ ) before addition of  $\text{MgBr}_2\cdot\text{OEt}_2$  (2.6 g, 10 mmol, 5.0 equiv.) in one portion. After 10 minutes,  $\text{TMSCN}$  (0.50 mL, 4.0 mmol, 2.0 equiv.) was added dropwise and the resulting mixture was stirred 1 hour at  $-15^\circ\text{C}$ . The reaction was quenched with addition of saturated aqueous  $\text{NaHCO}_3$  (20 mL) and the biphasic mixture was warmed to room temperature. After stirring vigorously for 15 minutes,  $\text{Et}_2\text{O}$  (20 mL) was added and the layers were separated. The aqueous layer was extracted with  $\text{Et}_2\text{O}$  (1x15 mL) and the combined organic fractions were washed with brine, dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered and concentrated under reduced pressure to afford the crude cyanohydrin **4.13** used directly in the next step.  $^1\text{H}$  NMR analysis of the crude mixture shows a ~8:1 mixture of stereoisomers and data for the major product (2,4-*syn*) matches with data obtained for racemic the 2,4-*syn* product previously prepared in our laboratory.<sup>69</sup>

$[\alpha]^{25}_{\text{D}} -1.9$  ( $c= 5.5$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) (8:1 mixture of stereoisomers)

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.42 – 7.31 (m, 5H), 6.04 (dd,  $J = 17.6$ , 11.0 Hz, 1H), 5.36 (dd,  $J = 11.0$ , 0.5 Hz, 1H), 5.29 (dd,  $J = 17.6$ , 0.5 Hz, 1H), 4.61 – 4.50 (m, 3H), 4.17 (d,  $J = 5.4$  Hz, 1H), 3.89 (dd,  $J = 5.1$ , 4.0 Hz, 1H), 3.57 (dd,  $J = 10.5$ , 5.2 Hz, 1H), 3.48 (dd,  $J = 10.4$ , 3.9 Hz, 1H), 1.21 (s, 3H), 0.90 (s, 9H), 0.11 (s, 3H), 0.05 (s, 3H) ppm;

$^{13}\text{C NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  137.5, 136.6, 128.6, 128.2, 128.0, 118.7, 118.0, 75.9, 73.7, 71.3, 66.5, 48.9, 25.9, 18.2, 16.8, -4.2, -5.0 ppm

The crude cyanohydrin **4.13** (755 mg, 2.01 mmol, 1.00 equiv.) was dissolved in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 mL, 0.20 M) and the resulting solution was cooled to 0 °C before addition of pyridine (0.49 mL, 6.0 mmol, 3.0 equiv.) and TBSOTf (0.55 mL, 2.4 mmol, 1.2 equiv.). The resulting mixture was stirred at 0 °C for 16 hours before addition of saturated aqueous  $\text{NaHCO}_3$  (15 mL) and hexanes (15 mL). The layers were separated, and the aqueous layer was extracted with Hexanes/ $\text{Et}_2\text{O}$  (2:1, 2x15 mL) and the combined organic fractions were washed with 0.1 N HCl followed by brine, dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered and concentrated under reduced pressure. Purification by flash chromatography (Hexanes/ $\text{Et}_2\text{O}$ ) affords the pure protected cyanohydrin **S12** (0.82 g, 83% yield) as a single diastereoisomer.

$R_f=0.52$  (Hexanes/ $\text{Et}_2\text{O}$ , 95:5);

$[\alpha]^{25}_{\text{D}} +36$  ( $c= 2.3$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ );

**Formula:**  $\text{C}_{27}\text{H}_{47}\text{NO}_3\text{Si}_2$ ; **MW:** 489.85 g/mol;

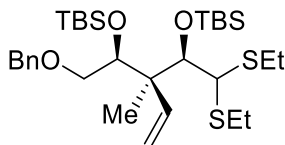
**IR** (neat)  $\nu_{\text{max}}$  2953, 2929, 2857, 1253, 1118, 1102, 1066, 832  $\text{cm}^{-1}$ ;

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.38 – 7.28 (m, 5H), 5.89 (dd,  $J = 17.6$ , 10.9 Hz, 1H), 5.26 (dd,  $J = 10.9$ , 1.0 Hz, 1H), 5.15 (dd,  $J = 17.6$ , 1.2 Hz, 1H), 4.73 (s, 1H), 4.49 (d,  $J = 11.9$  Hz, 1H), 4.43 (d,  $J = 11.9$  Hz, 1H), 4.01 (dd,  $J = 6.7$ , 2.5 Hz, 1H), 3.53 (dd,  $J = 10.2$ , 2.6 Hz, 1H), 3.29 (dd,  $J = 10.2$ , 6.7 Hz, 1H), 1.18 (s, 3H), 0.92 (s, 9H), 0.90 (s, 9H), 0.18 (s, 6H), 0.10 (s, 3H), 0.07 (s, 3H) ppm;

$^{13}\text{C NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  138.0, 137.1, 128.3, 127.5, 119.1, 117.7, 76.3, 73.2, 73.0, 66.8, 49.4, 26.1, 25.6, 18.4, 18.1, 14.7, -3.9, -5.25, -5.26, -5.5 ppm;

**HRMS** (ESI+)  $m/z$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  calcd for:  $\text{C}_{27}\text{H}_{47}\text{NO}_3\text{Si}_2\text{Na}^+$ : 512.2987; found 512.2963 (-4.6 ppm).

**(+)-(5*S*,6*S*,7*R*)-5-((benzyloxy)methyl)-7-(bis(ethylthio)methyl)-2,2,3,3,6,9,9,10,10-nonamethyl-6-vinyl-4,8-dioxa-3,9-disilaundecane (4.27)**



A solution of the nitrile **S12** (2.2 g, 4.5 mmol, 1.0 equiv.) in toluene (9.0 mL, 0.50 M) was cooled to 0 °C followed by dropwise addition of DIBAL-H (1.0 M in hexanes, 6.7 mL, 6.7 mmol, 1.4 equiv.). After stirring 1 hour at 0°C, saturated aqueous Rochelle salt (15 mL) was added slowly and the biphasic mixture was warmed to room temperature, diluted with Et<sub>2</sub>O (10 mL) and stirred vigorously for 2 hours. The layers were then separated, the aqueous layer was extracted with Et<sub>2</sub>O (15 mL) and the combined organic layers were dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. To the residue was added EtOAc and 1N HCl (2:1, 30 mL) and the biphasic mixture was stirred vigorously for 1 hour. E<sub>2</sub>O was added (15 mL), the layers were separated, and the organic layer was extracted with Et<sub>2</sub>O (1x15 mL). The combined organic fractions were washed with water followed by brine, dried over MgSO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure. to afford the crude aldehyde (2.2 g, 100% yield, crude) used immediately for the next step.

The aldehyde (2.2 g, 4.5 mmol, 1.0 equiv.) was dissolved in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (22 mL, 0.20 M) and the resulting solution was cooled to -78°C followed by sequential addition of ethanethiol (1.0 mL, 14 mmol, 3.2 equiv.) and BF<sub>3</sub>•OEt<sub>2</sub> (0.72 mL, 5.8 mmol, 1.3 equiv.). The resulting reaction mixture was stirred 4 hours at -78°C before Et<sub>3</sub>N (3.1 mL, 23 mL, 5 equiv.) was added dropwise and stirring was continued for 20 minutes. Saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub> (25 mL) was added slowly and the biphasic mixture was warmed to room temperature. After stirring vigorously for 30 minutes, the layers were separated, and the aqueous layer was extracted with hexanes (2x20 mL). The combined organic fractions were washed sequentially with 1N NaOH (2x15 mL, to remove excess EtSH), water and brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and

concentrated under reduced pressure. Purification by flash chromatography (Hexanes/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) provided the pure dithioacetal **4.27** (1.9g, 70% yield) as a slightly yellow oil.

$R_f$ =0.45 (Hexanes/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 70:30);

$[\alpha]^{25}_D$  +3.6 ( $c$ =1.6 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>);

**Formula:** C<sub>31</sub>H<sub>58</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub>Si<sub>2</sub>; **MW:** 599.09 g/mol;

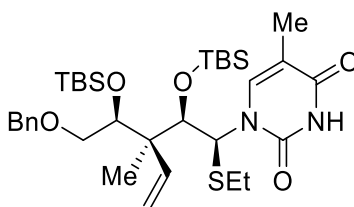
**IR** (neat)  $\nu_{max}$  2954, 2927, 2854, 1089, 833, 774 cm<sup>-1</sup>;

**<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.39 – 7.28 (m, 5H), 6.06 (dd,  $J$  = 17.6, 10.9 Hz, 1H), 5.12 (dd,  $J$  = 10.9, 0.9 Hz, 1H), 5.01 (dd,  $J$  = 17.6, 1.0 Hz, 1H), 4.51 (d,  $J$  = 11.9 Hz, 1H), 4.47 (d,  $J$  = 11.9 Hz, 1H), 4.13 (dd,  $J$  = 7.4, 1.0 Hz, 1H), 4.01 – 3.90 (m, 3H), 3.33 (dd,  $J$  = 9.5, 7.6 Hz, 1H), 2.74 – 2.57 (m, 2H), 2.51 (q,  $J$  = 7.4 Hz, 2H), 1.25 (td,  $J$  = 7.4, 3.5 Hz, 6H), 1.07 (s, 3H), 0.94 (s, 9H), 0.86 (s, 9H), 0.26 (s, 3H), 0.12 (s, 3H), 0.04 (s, 3H), 0.03 (s, 3H) ppm;

**<sup>13</sup>C NMR** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  143.8, 138.6, 128.1, 127.7, 127.3, 114.1, 82.4, 75.1, 73.5, 73.2, 54.5, 50.4, 26.9, 26.5, 26.4, 26.2, 18.8, 18.5, 15.7, 14.5, 14.2, -2.5, -3.6, -4.5, -4.8 ppm;

**HRMS** (ESI+)  $m/z$  [M+Na]<sup>+</sup> calcd for: C<sub>31</sub>H<sub>58</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub>Si<sub>2</sub>Na<sup>+</sup>: 621.3258; found 621.3240 (-2.9 ppm).

**(-)-1-((1*S*,2*R*,3*S*)-3-((*S*)-2-(benzyloxy)-1-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)ethyl)-2-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-1-(ethylthio)-3-methylpent-4-en-1-yl)-5-methylpyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione (4.30)**



To a 0°C solution of the dithioacetal **4.27** (60 mg, 0.10 mmol, 1.0 equiv.) in THF (0.50 mL, 0.20 M), silylated thymine (0.50M in DCE, 0.40 mL, 0.20 mmol, 2.0 equiv.) and iodine (51 mg, 0.20 mmol, 2.0 equiv.) were added. The resulting dark purple reaction mixture was stirred 16 hours at 0 °C before addition of saturated aqueous Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (2 mL) followed by addition of few drops of 2N NaOH. The biphasic mixture was warmed to room temperature

stirred vigorously until a clear homogeneous biphasic mixture was obtained at which point Et<sub>2</sub>O (2 mL) was added and the layers were separated. The aqueous layer was extracted with Et<sub>2</sub>O (2x2 mL) and the combined organic fractions were washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. Analysis of the crude by <sup>1</sup>H NMR showed a >20:1 selectivity for the 1,2-*syn* product. Purification of the crude by flash chromatography provided the pure thioaminal **4.30** (44 mg, 66% yield) as a white solid.

**R<sub>f</sub>**=0.54 (Hexanes/EtOAc, 70:30);

**[α]<sub>D</sub><sup>25</sup>** -11 (*c*= 1.9, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>);

**Formula:** C<sub>34</sub>H<sub>58</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>SSi<sub>2</sub>; **MW:** 662.36 g/mol;

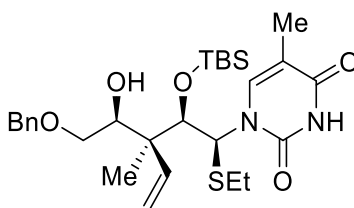
**IR** (neat) ν<sub>max</sub> 2927, 2855, 1676, 1089, 832 cm<sup>-1</sup>;

**<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.04 (s, 1H), 7.65 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.36 – 7.30 (m, 5H), 6.03 – 5.97 (m, 2H), 5.19 (dd, *J* = 10.9, 1.1 Hz, 1H), 5.08 (dd, *J* = 17.6, 1.2 Hz, 1H), 4.47 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.43 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 4.25 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 4.15 (dd, *J* = 7.0, 3.7 Hz, 1H), 3.57 (dd, *J* = 10.0, 3.7 Hz, 1H), 3.33 (dd, *J* = 10.0, 7.0 Hz, 1H), 2.43 – 2.28 (m, 2H), 1.95 (d, *J* = 1.1 Hz, 3H), 1.23 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H), 1.13 (s, 3H), 0.99 (s, 9H), 0.81 (s, 9H), 0.14 (s, 3H), 0.04 (s, 3H), 0.03 (s, 3H), 0.01 (s, 3H) ppm;

**<sup>13</sup>C NMR** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 163.4, 150.4, 140.9, 138.2, 137.9, 128.2, 127.9, 127.6, 115.9, 111.1, 79.3, 73.4, 73.2, 72.8, 64.8, 50.3, 26.5, 26.0, 24.1, 19.2, 18.4, 14.2, 13.7, 12.3, -2.0, -3.68, -3.72, -4.7 ppm;

**HRMS** (ESI+) *m/z* [M+Na]<sup>+</sup> calcd for: C<sub>34</sub>H<sub>58</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>SSi<sub>2</sub>Na<sup>+</sup>: 685.3503; found: 685.3487 (-1.42 ppm).

**(-)-1-((1*S*,2*R*,3*S*)-3-((*S*)-2-(benzyloxy)-1-hydroxyethyl)-2-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-1-(ethylthio)-3-methylpent-4-en-1-yl)-5-methylpyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione (4.32)**



To a solution of the thioaminal **4.30** (66 mg, 0.10 mmol, 1.0 equiv.) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (1:1, 5.0 mL, 0.02 M), TsOH•H<sub>2</sub>O (95 mg, 0.50 mmol, 5.0 equiv.) was added. The resulting mixture was warmed to 50°C and stirring was continued for 16 hours. The reaction mixture was cooled to room temperature and Et<sub>3</sub>N (84 μL, 0.60 mmol, 6 equiv.) was added. After evaporation of the volatiles, the residue was directly purified by flash chromatography to afford the pure cyclization precursor **4.32** (40 mg, 73% yield) as a white foam.

**R<sub>f</sub>**=0.47 (Hexanes/EtOAc, 60:40);

**[α]<sup>25</sup><sub>D</sub>** -51 (*c*= 2.0, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>);

**Formula:** C<sub>28</sub>H<sub>44</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>SSi; **MW:** 548.81 g/mol;

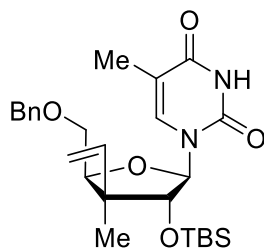
**IR** (neat)  $\nu_{\max}$  3427, 3189, 2927, 2855, 1678, 1104, 837 cm<sup>-1</sup>;

**<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  9.22 (s, 1H), 7.76 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 7.36 – 7.22 (m, 5H), 6.16 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 5.92 (dd, *J* = 17.7, 10.9 Hz, 1H), 5.18 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 5.04 (dd, *J* = 17.6, 0.6 Hz, 1H), 4.56 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.51 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.23 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 4.14 (dd, *J* = 8.3, 2.6 Hz, 1H), 3.50 (dd, *J* = 10.0, 2.7 Hz, 1H), 3.34 (dd, *J* = 9.9, 8.4 Hz, 1H), 2.45 – 2.27 (m, 2H), 1.95 (d, *J* = 0.9 Hz, 3H), 1.24 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H), 1.12 (s, 3H), 0.94 (s, 9H), 0.05 (s, 3H), 0.03 (s, 3H) ppm; OH signal missing possibly due to exchange in CDCl<sub>3</sub>

**<sup>13</sup>C NMR** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  163.7, 151.6, 140.6, 138.4, 138.1, 128.4, 127.9, 127.7, 116.9, 111.4, 79.4, 73.7, 73.4, 72.6, 64.4, 49.2, 26.5, 24.3, 19.1, 14.5, 14.4, 12.5, -1.4, -3.1 ppm;

**HRMS** (ESI<sup>+</sup>) *m/z* [M+Na]<sup>+</sup> calcd for: C<sub>28</sub>H<sub>44</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>SSiNa<sup>+</sup>: 571.2632; found 571.2669 (+6.5 ppm).

**(-)-1-((2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-5-((benzyloxy)methyl)-3-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-4-methyl-4-vinyltetrahydrofuran-2-yl)-5-methylpyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione (4.34)**





To a stirred solution of the cyclization precursor **4.32** (0.21 g, 0.38 mmol, 1.0 equiv.) in THF (3.8 mL, 0.10 M), Me<sub>2</sub>SSMeBF<sub>4</sub> (90 mg, 0.46 mmol, 1.2 equiv.) was added and the resulting mixture was stirred 2 hours at room temperature. The reaction mixture was then diluted with Et<sub>2</sub>O (15 mL) followed by addition of saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub>. The layers were separated, and the aqueous phase was extracted with Et<sub>2</sub>O (1x15 mL). The combined organic fractions were washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure to afford the crude protected nucleoside. Purification by flash chromatography on silica gel provided the pure furanoside **4.34** (0.42 g, 71% yield) as a white foam.

**R<sub>f</sub>**=0.49 (Hexanes/EtOAc, 60:40);

**[α]<sup>25</sup><sub>D</sub>** -12 (*c*= 0.23, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>);

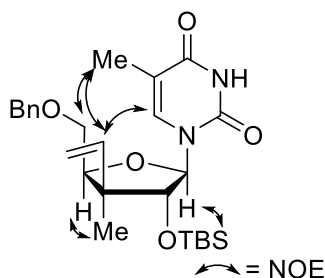
**Formula:** C<sub>26</sub>H<sub>38</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>Si; **MW:** 486.68 g/mol;

**IR** (neat) *v*<sub>max</sub> 3182, 3062, 2928, 1691, 1264, 1059 cm<sup>-1</sup>;

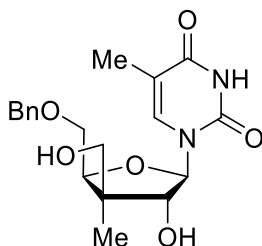
**<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.93 (s, 1H), 7.78 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 7.41 – 7.32 (m, 5H), 6.16 (dd, *J* = 17.5, 10.9 Hz, 1H), 6.11 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 5.31 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 5.27 (d, *J* = 17.5 Hz, 1H), 4.66 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 4.56 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 4.39 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 3.91 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 3.79 (dd, *J* = 10.7, 2.6 Hz, 1H), 3.57 (dd, *J* = 10.7, 1.5 Hz, 1H), 1.40 (d, *J* = 0.9 Hz, 3H), 1.35 (s, 3H), 0.83 (s, 9H), -0.02 (s, 3H), -0.14 (s, 3H) ppm;

**<sup>13</sup>C NMR** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 163.2, 150.7, 139.7, 137.3, 136.4, 128.7, 128.2, 127.4, 117.4, 111.2, 87.1, 86.6, 79.6, 73.5, 71.2, 49.5, 25.5, 17.8, 17.7, 11.5, -4.3, -4.9 ppm;

**HRMS** (ESI+) *m/z* [M+Na]<sup>+</sup> calcd for: C<sub>26</sub>H<sub>38</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>Si Na<sup>+</sup>: 509,2442; found 509.2447 (+0.85 ppm).



**(+)-1-((2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-5-((benzyloxy)methyl)-3-hydroxy-4-(hydroxymethyl)-4-methyltetrahydrofuran-2-yl)-5-methylpyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione (4.40)**



To a solution of the alkene **4.34** (105 mg, 0.216 mmol, 1.00 equiv.) in Acetone/H<sub>2</sub>O (2:1, 2.2 mL, 0.10M), NMO (101 mg, 0.863 mmol, 4.00 equiv.) and OsO<sub>4</sub> (4% in H<sub>2</sub>O, 70  $\mu$ L, 0.05 equiv.) were added. The resulting mixture was warmed to 50 °C and stirring was continued for 16 hours. After cooling to room temperature, the reaction mixture was diluted with EtOAc (3 mL) and water (2 mL) was added and the layers were separated. The aqueous layer was extracted with EtOAc (2x3 mL) and the combined organic fractions were washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. to afford the crude diol as a single diastereoisomer (unassigned stereochemistry) used directly in the next step.

The crude diol (115 mg, 0.216 mmol, 1.00 equiv.) was dissolved in dioxane/H<sub>2</sub>O (9:1, 2.2 mL, 0.10 M) and the resulting solution was cooled to 0°C and NaIO<sub>4</sub> (94 mg, 0.44 mmol, 2 equiv.) was added in one portion. The mixture was then warmed to room temperature and stirring was continued for 3 hours at which point, the reaction mixture was diluted with EtOAc (2 mL) and slowly poured in stirred cold saturated aqueous Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. After stirring 15 minutes at 25°C, the layers were separated, and the aqueous phase was extracted with EtOAc (2x3 mL). The combined organic fractions were washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure to afford the crude aldehyde.

The crude aldehyde (108 mg, 0.216 mmol, 1.00 equiv.) was dissolved in THF (2.2 mL, 0.10M) and the resulting solution was cooled to -40°C. LiBH<sub>4</sub> (2.0 M in THF, 143  $\mu$ L, 0.290 mmol, 1.30 equiv.) was added dropwise and stirring was continued for 2 hours at -40°C. The reaction was quenched with slow addition of 0.05 N HCl (2 mL) and the mixture was warmed to room temperature. After stirring vigorously for 30 minutes, EtOAc (3 mL) was added, the layers were separated, and the aqueous phase was extracted with EtOAc (2x3 mL). The

combined organic fractions were washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure to afford the crude alcohol.

The crude alcohol (108 mg, 0.216 mmol, 1.00 equiv.) was dissolved in THF (1.1 mL, 0.20 M) and the resulting solution was cooled to 0°C. TBAF (1.0 M in THF, 0.33 mL, 0.33 mmol, 1.5 equiv.) was added and stirring continued for 16 hours. The reaction mixture was diluted with EtOAc (3 mL) followed by addition of saturated aqueous NH<sub>4</sub>Cl. The layers were separated, and the aqueous layer was extracted with EtOAc (2x3 mL) and the combined organic fraction were washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure to afford the crude diol. Purification by flash chromatography on silica gel provided the pure C5' protected nucleoside **4.40** (49 mg, 59% yield over 4 steps) as a white solid.

**R<sub>f</sub>**=0.64 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 90:10);

**[α]<sup>25</sup><sub>D</sub>** +1.9 (*c* = 0.66, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 10:1);

**Formula:** C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>; **MW:** 376.41 g/mol;

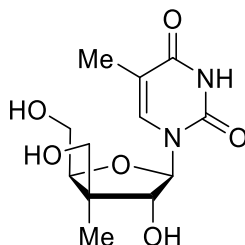
**IR** (neat)  $\nu_{\text{max}}$  3412, 3060, 2924, 1685, 1472, 1261, 1049 cm<sup>-1</sup>;

**<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  10.99 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.40 – 7.30 (m, 5H), 5.78 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 5.03 (s, 1H), 4.64 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 4.60 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 4.44 (s, 1H), 4.12 (t, *J* = 3.6 Hz, 1H), 3.84 (dd, *J* = 10.9, 3.4 Hz, 1H), 3.79 (dd, *J* = 10.9, 3.9 Hz, 1H), 3.74 – 3.55 (m, 3H), 1.54 (s, 3H), 1.21 (s, 3H) ppm

**<sup>13</sup>C NMR** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  164.3, 152.2, 137.2, 136.8, 128.6, 128.0, 127.7, 109.7, 91.6, 86.0, 78.3, 73.8, 69.1, 65.9, 47.9, 16.5, 12.2 ppm;

**HRMS** (ESI+) *m/z* [M+Na]<sup>+</sup> calcd for: C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>Na<sup>+</sup>: 399.1527; found 399.1527 (+0.0 ppm).

**(+)-1-((2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-hydroxy-4,5-bis(hydroxymethyl)-4-methyltetrahydrofuran-2-yl)-5-methylpyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione (**4.42**)**



To a -40 °C solution of the benzyl ether **4.40** (47 mg, 0.13 mmol, 1.0 equiv.) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3.1 mL, 0.025M), BCl<sub>3</sub> (1.0 M in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0.63 mL, 0.63 mmol, 5.0 equiv.) was added dropwise. The reaction mixture was stirred for 3 hours, at which point, methanol (0.1 mL) was added. The cold bath was removed and stirring was continued for 30 minutes and the volatiles were removed under reduced pressure. <sup>1</sup>H NMR analysis of the crude shows an ~8:1 mixture of the product and starting material. Purification by flash chromatography (Biotage, C18 reverse phase, Water/MeOH) provided the pure nucleoside **4.42** (16.4 mg, 46% yield) as a white foam.

[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup> +3.2 (*c* = 1.3, MeOH);

**Formula:** C<sub>12</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>; **MW:** 286.28 g/mol;

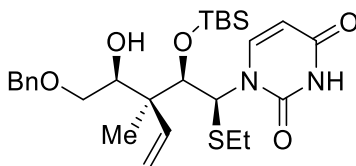
**IR** (neat)  $\nu_{\max}$  322, 3061, 2930, 1667, 1472, 1281, 1028 cm<sup>-1</sup>;

**<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  8.00 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 5.92 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 4.24 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 3.89 – 3.80 (m, 3H), 3.72 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 3.59 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 1.90 (d, *J* = 0.9 Hz, 3H), 1.17 (s, *J* = 7.5 Hz, 3H) ppm; OH and NH signals missing possibly due to exchange in CD<sub>3</sub>OD

**<sup>13</sup>C NMR** (126 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  165.0, 151.7, 137.3, 110.2, 88.2, 87.1, 75.6, 64.1, 61.3, 47.2, 16.4, 11.1 ppm;

**HRMS** (ESI+) *m/z* [M+Na]<sup>+</sup> calcd for: C<sub>12</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>Na<sup>+</sup>: 309.1057; found 309.1065 (+2.6 ppm)

**(-)-1-((1*S*,2*R*,3*S*)-3-((*S*)-2-(benzyloxy)-1-hydroxyethyl)-2-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-1-(ethylthio)-3-methylpent-4-en-1-yl)pyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione (4.33)**



To a 0°C solution of the dithioacetal **4.27** (72 mg, 0.12 mmol, 1.0 equiv.) in THF (0.50 mL, 0.24 M), silylated uracil (0.90 M in DCE, 0.25 mL, 0.24 mmol, 2.0 equiv.) and iodine (61 mg, 0.24 mmol, 2.0 equiv.) were added. The resulting dark purple reaction mixture was stirred 16 hours at 0°C before addition of saturated aqueous Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (2 mL) followed by addition of

few drops of 2N NaOH. The biphasic mixture was warmed to room temperature stirred vigorously until a clear homogeneous biphasic mixture was obtained at which point Et<sub>2</sub>O (2 mL) was added and the layers were separated. The aqueous layer was extracted with Et<sub>2</sub>O (2x2 mL) and the combined organic fractions were washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure to afford the crude thioaminal **4.31** used directly in the next step. Analysis of the crude by <sup>1</sup>H NMR showed a >20:1 selectivity for the 1,2-*syn* product.

To a solution of the crude thioaminal **4.31** (30 mg, 46 μmol assumed, 1.0 equiv.) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (1:1, 2.3 mL, 0.02M), TsOH•H<sub>2</sub>O (44 mg, 0.23 mmol, 5.0 equiv.) was added. The resulting mixture was warmed to 50°C and stirring was continued for 16 hours at which point, the reaction mixture was cooled to room temperature and Et<sub>3</sub>N (39 μL, 0.28 mmol, 6 equiv.) was added. After evaporation of the volatiles, the residue was directly purified by flash chromatography to afford the pure cyclization precursor **4.33** (19 mg, 79% yield over two steps) as a white foam.

**R<sub>f</sub>**=0.24 (Hexanes/EtOAc, 60:40);

**[α]<sup>25</sup><sub>D</sub>** -48 (*c*= 1.1, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>);

**Formula:** C<sub>27</sub>H<sub>42</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>SSi; **MW:** 534.79 g/mol;

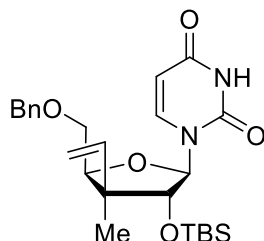
**IR** (neat)  $\nu_{\text{max}}$  3427, 3190, 2928, 1684, 1453, 1109, 837 cm<sup>-1</sup>;

**<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.89 (s, 1H), 7.99 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.36 – 7.28 (m, 5H), 6.14 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 5.95 (dd, *J* = 17.6, 10.9 Hz, 1H), 5.81 (dd, *J* = 8.1, 2.2 Hz, 1H), 5.21 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 5.07 (d, *J* = 17.7 Hz, 1H), 4.58 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H), 4.52 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H), 4.23 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 4.13 (dd, *J* = 8.2, 1.8 Hz, 1H), 3.52 (dd, *J* = 9.9, 2.5 Hz, 1H), 3.38 (s, 1H), 3.35 (dd, *J* = 9.8, 8.6 Hz, 1H), 2.48 – 2.31 (m, 2H), 1.26 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H), 1.14 (s, 3H), 0.94 (s, 9H), 0.06 (s, 3H), 0.04 (s, 3H) ppm;

**<sup>13</sup>C NMR** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  162.8, 151.3, 142.4, 140.3, 138.1, 128.39, 128.36, 127.8, 127.6, 116.8, 102.7, 78.9, 73.5, 73.3, 72.2, 64.9, 48.9, 26.4, 24.3, 18.9, 14.3, -1.6, -3.2 ppm;

**HRMS** (ESI+) *m/z* [M+Na]<sup>+</sup> calcd for: C<sub>27</sub>H<sub>42</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>SSiNa<sup>+</sup>: 557.2476; found 557.2470 (-1.1 ppm).

**(-)-1-((2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-5-((benzyloxy)methyl)-3-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-4-methyl-4-vinyltetrahydrofuran-2-yl)pyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione (4.35)**



To a stirred solution of the cyclization precursor **4.33** (115 mg, 215  $\mu$ mol, 1.00 equiv.) in THF (2.2 mL, 0.10M),  $\text{Me}_2\text{SSMeBF}_4$  (55 mg, 0.28 mmol, 1.3 equiv.) was added in one portion and the resulting mixture was stirred 2 hours at room temperature. The reaction mixture was then diluted with  $\text{Et}_2\text{O}$  (5 mL) followed by addition of saturated aqueous  $\text{NaHCO}_3$ . The layers were separated, and the aqueous phase was extracted with  $\text{Et}_2\text{O}$  (1x15 mL). The combined organic fractions were washed with brine, dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered and concentrated under reduced pressure to afford the crude protected nucleoside. Purification by flash chromatography on silica gel provided the pure furanoside **4.35** (81 mg, 80% yield) as a white foam.

$R_f=0.49$  (Hexanes/ $\text{EtOAc}$ , 60:40);

$[\alpha]^{25}_{\text{D}} -1.6$  ( $c=0.19$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ );

**Formula:**  $\text{C}_{25}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_5\text{Si}$ ; **MW:** 472.66 g/mol;

**IR** (neat)  $\nu_{\text{max}}$  3183, 3064, 2928, 1686, 1265, 1059, 837  $\text{cm}^{-1}$ ;

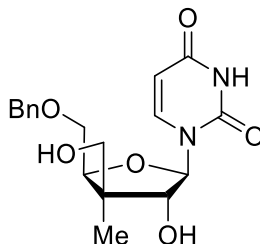
**$^1\text{H}$  NMR** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.95 (d,  $J=8.2$  Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.45 – 7.35 (m, 5H), 6.10 (dd,  $J=17.5, 10.8$  Hz, 1H), 6.07 (d,  $J=7.3$  Hz, 1H), 5.32 (dd,  $J=10.9, 0.7$  Hz, 1H), 5.26 (dd,  $J=17.7, 0.8$  Hz, 1H), 5.23 (dd,  $J=8.2, 2.5$  Hz, 1H), 4.63 (d,  $J=10.4$  Hz, 1H), 4.45 (d,  $J=10.5$  Hz, 1H), 4.27 (d,  $J=7.3$  Hz, 1H), 3.89 (dd,  $J=2.2, 1.7$  Hz, 1H), 3.77 (dd,  $J=10.6, 2.6$  Hz, 1H), 3.59 (dd,  $J=10.6, 1.4$  Hz, 1H), 1.33 (s, 3H), 0.81 (s, 9H), -0.08 (s, 3H), -0.21 (s, 3H) ppm;

**$^{13}\text{C}$  NMR** (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  162.5, 150.5, 141.1, 139.5, 137.1, 128.8, 128.5, 128.1, 117.4, 102.3, 87.3, 86.8, 79.8, 73.8, 71.2, 49.5, 25.5, 17.8, 17.6, -4.3, -5.0 ppm;

**HRMS** (ESI+)  $m/z$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  calcd for:  $\text{C}_{25}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_5\text{SiNa}^+$ : 495.2286; found 495.2291 (+1.01 ppm).

Structure was assigned by comparison with the similar analogue bearing a thymine nucleobase

**(+)-1-((2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-5-((benzyloxy)methyl)-3-hydroxy-4-(hydroxymethyl)-4-methyltetrahydrofuran-2-yl)pyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione (4.41)**



To a solution of the alkene **4.35** (47 mg, 0.10 mmol, 1.0 equiv.) in Acetone/H<sub>2</sub>O (2:1, 1.0 mL, 0.10M), NMO (47 mg, 0.40 mmol, 4.0 equiv.) and OsO<sub>4</sub> (4% in H<sub>2</sub>O, 33  $\mu$ L, 0.05 equiv.) were added. The resulting mixture was warmed to 50 °C and stirring was continued for 16 hours. After cooling to room temperature, the reaction mixture was diluted with EtOAc (2 mL) and water (1 mL). The aqueous layer was extracted with EtOAc (2x2 mL) and the combined organic fractions were washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. to afford the crude diol as a single diastereoisomer (unassigned stereochemistry) used directly in the next step.

The crude diol (0.10 mmol assumes) was dissolved in dioxane/H<sub>2</sub>O (9:1, 1.0 mL, 0.10M) and the resulting solution was cooled to 0°C and NaIO<sub>4</sub> (43 mg, 0.20 mmol, 2.0 equiv.) was added in one portion. The mixture was then warmed to room temperature and stirring was continued for 3 hours. The reaction mixture was diluted with EtOAc (2 mL) and slowly poured in stirred cold saturated aqueous Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. After stirring 15 minutes at 25°C, the layers were separated, and the aqueous phase was extracted with EtOAc (2x3 mL). The combined organic fractions were washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure to afford the crude aldehyde.

The crude aldehyde (0.10 mmol assumed) was dissolved in THF (1.0 mL, 0.10M) and the resulting solution was cooled to -40 °C. LiBH<sub>4</sub> (2.0 M in THF, 50  $\mu$ L, 0.10 mmol, 1.0 equiv.) was added dropwise and stirring was continued for 2 hours at -40°C. The reaction was quenched with slow addition of 0.05 N HCl (2.5 mL) and the mixture was warmed to room temperature. After stirring vigorously for 30 minutes, EtOAc (3 mL) was added, the layers were separated, and the aqueous phase was extracted with EtOAc (2x3 mL). The combined organic fractions

were washed with brine, dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered and concentrated under reduced pressure to afford the crude alcohol.

The crude alcohol (0.10 mmol assumed) was dissolved in THF (0.50 mL, 0.20M) and the resulting solution was cooled to 0 °C. TBAF (1.0 M in THF, 0.15 mL, 0.15 mmol, 1.5 equiv.) was added and stirring at 0 °C was continued for 16 hours. At that point, the reaction mixture was diluted with EtOAc (3 mL) followed by addition of saturated aqueous  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . The layers were separated, and the aqueous layer was extracted with EtOAc (2x3 mL) and the combined organic fraction were washed with brine, dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered and concentrated under reduced pressure. Purification by flash chromatography on silica gel provided the pure C5' protected nucleoside **4.41** (21.7 mg, 59% yield over 4 steps) as a white foam.

$R_f=0.61$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ , 90:10);

$[\alpha]_D^{25} +5.0$  ( $c=0.64$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  10:1);

**Formula:**  $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_6$ ; **MW:** 362.38 g/mol;

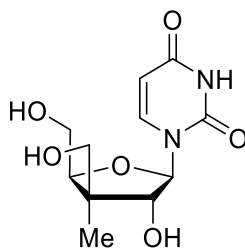
**IR** (neat)  $\nu_{\text{max}}$  3392, 3205, 3062, 2877, 1680, 1259, 1046  $\text{cm}^{-1}$ ;

**$^1\text{H}$  NMR** (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.01 (d,  $J=8.1$  Hz, 1H), 7.43 – 7.32 (m, 5H), 5.95 (d,  $J=6.9$  Hz, 1H), 5.33 (d,  $J=8.1$  Hz, 1H), 4.63 (d,  $J=10.8$  Hz, 1H), 4.51 (d,  $J=10.8$  Hz, 1H), 4.09 (d,  $J=6.9$  Hz, 1H), 4.01 (t,  $J=2.9$  Hz, 1H), 3.90 – 3.80 (m, 3H), 3.60 (d,  $J=10.9$  Hz, 1H), 1.25 (s, 3H) ppm; OH and NH signals missing possibly due to exchange in  $\text{CD}_3\text{OD}$

**$^{13}\text{C}$  NMR** (126 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  164.6, 151.5, 141.5, 137.7, 128.3, 128.0, 127.8, 101.2, 88.2, 86.0, 76.4, 73.3, 70.1, 64.7, 16.1 ppm;

**HRMS** (ESI+)  $m/z$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  calcd for:  $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_6\text{Na}^+$ : 385.1370; found 385.1369 (-0.3 ppm).

**(+)-1-((2R,3R,4R,5S)-3-hydroxy-4,5-bis(hydroxymethyl)-4-methyltetrahydrofuran-2-yl)pyrimidine-2,4(1H,3H)-dione (4.43)**





To a -40 °C solution of the benzyl ether **4.41** (27 mg, 75  $\mu$ mol, 1.00 equiv.) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (31.5 mL, 0.025M), BCl<sub>3</sub> (1.0 M in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0.37 mL, 0.37 mmol, 5.0 equiv.) was added dropwise. The stirred reaction mixture was slowly warmed to -20 °C over about 2 hours and stirred for 1 more hour. Methanol (0.1 mL) was added, the cold bath was removed and stirring was continued for 30 minutes and the volatiles were removed under reduced pressure. Purification by flash chromatography (Biotage, C18 reverse phase, Water/MeOH) provided the pure nucleoside **4.43** (16 mg, 79% yield) as a white foam.

$[\alpha]^{25}_{\text{D}} +20$  ( $c=0.4$ , MeOH);

**Formula:** C<sub>11</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>; **MW:** 272.26 g/mol;

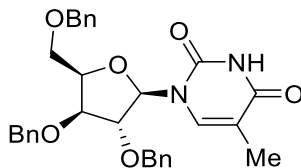
**IR** (neat)  $\nu_{\text{max}}$  3369, 3059, 2925, 1681, 1260, 1054 cm<sup>-1</sup>;

**<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  8.12 (d,  $J=8.1$  Hz, 1H), 5.90 (d,  $J=6.6$  Hz, 1H), 5.71 (d,  $J=8.1$  Hz, 1H), 4.21 (d,  $J=6.6$  Hz, 1H), 3.88 – 3.84 (m, 1H), 3.84 – 3.78 (m, 2H), 3.68 (d,  $J=11.2$  Hz, 1H), 3.55 (d,  $J=11.2$  Hz, 1H), 1.16 (s, 3H) ppm; OH and NH signals missing possibly due to exchange in CD<sub>3</sub>OD

**<sup>13</sup>C NMR** (126 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  166.7, 153.3, 142.9, 102.9, 90.1, 88.7, 77.4, 65.4, 62.7, 48.7, 17.7 ppm;

**HRMS** (ESI+)  $m/z$  [M+Na]<sup>+</sup> calcd for: C<sub>11</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>Na<sup>+</sup>: 295.0901; found 295.0902 (+0.34 ppm).

**1-((2R,3R,4S,5R)-3,4-bis(benzyloxy)-5-((benzyloxy)methyl)tetrahydrofuran-2-yl)-5-methylpyrimidine-2,4(1H,3H)-dione (4.45)**

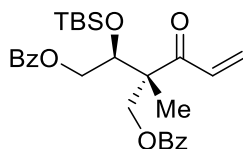


To a stirred solution of the known thioaminal **4.44**<sup>123</sup> (118 mg, 0.20 mmol, 1 equiv.) in MeCN/H<sub>2</sub>O (19:1, 2 mL, 0.10 M), Ru(bpy)<sub>3</sub>Cl<sub>2</sub>•6H<sub>2</sub>O (3 mg, 4  $\mu$ mol, 2 mol%), (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>8</sub> (46

mg, 0.20 mmol, 1.0 equiv.) and Bu<sub>4</sub>NPF<sub>6</sub> (19 mg, 0.05 mmol, 0.25 equiv.) were added and the resulting mixture was stirred vigorously under blue light irradiation for 16 hours. The mixture was diluted with EtOAc and water was added. The aqueous layer was extracted with EtOAc (2x5 mL) and the combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure to afford the crude product. Purification by flash column chromatography (Hexanes/EtOAc, 20:80 to 80:20) affords the pure cyclization product. The characterization data for the isolated product matches the reported values.<sup>35</sup>

## Partie expérimentale du chapitre 5

### (+)-(2R,3S)-2-acryloyl-3-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-2-methylbutane-1,4-diyl dibenzoate (**5.13**)



To a stirred solution of alkene **5.12** (1.01 g, 2.09 mmol, 1.00 equiv.) in DCE (10 mL, 0.20M), acetic acid (60 µL, 1.0 mmol, 0.50 equiv.), selenium dioxide (0.46 g, 4.2 mmol, 2.0 equiv.) and *t*-BuOOH (5.5 M in decane, 1.5 mL, 8.4 mmol, 4.0 equiv.) were added. The resulting heterogeneous mixture was warmed to 60 °C and stirred vigorously for 3 hours. After cooling to RT, DMP (424 mg, 1 mmol, 0.5 equiv.) was added and the mixture was stirred for 1 hour. The reaction was quenched with sat. aq. Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (20 mL), diluted with ether (20 mL). The aqueous layer was extracted with ether (1x20 mL) and the combined organic fractions were washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure to give the crude product. Purification by flash chromatography (Hexanes/EtOAc) provided the pure α,β-unsaturated ketone **5.13** (460 mg, 44% yield) as a colorless oil.

**R<sub>f</sub>**=0.59 (Hexanes/EtOAc, 80:20);

**[α]<sub>D</sub><sup>25</sup>** +25 (c=2.6, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>);

**Formula:** C<sub>28</sub>H<sub>36</sub>O<sub>6</sub>Si; **MW:** 496.68 g/mol;

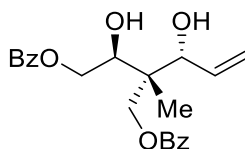
**IR** (neat) ν<sub>max</sub> 2954, 2857, 1719, 1265, 1106 cm<sup>-1</sup>;

**<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.01 (dd, *J* = 8.3, 1.3 Hz, 2H), 7.94 (dd, *J* = 8.3, 1.3 Hz, 2H), 7.59 – 7.52 (m, 2H), 7.46 – 7.39 (m, 4H), 6.90 (dd, *J* = 16.9, 10.4 Hz, 1H), 6.32 (dd, *J* = 16.9, 1.9 Hz, 1H), 5.63 (dd, *J* = 10.4, 1.9 Hz, 1H), 4.72 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 4.56 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 4.50 – 4.42 (m, 2H), 4.36 (dd, *J* = 13.5, 7.2 Hz, 1H), 1.40 (s, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.12 (s, 6H) ppm;

**<sup>13</sup>C NMR** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 199.7, 166.5, 166.3, 133.30, 133.27, 132.1, 129.88, 129.86, 129.8, 129.7, 129.2, 128.6, 128.5, 73.7, 66.8, 66.6, 54.6, 26.0, 18.3, 17.5, -4.0, -4.8 ppm;

**HRMS** (ESI<sup>+</sup>) *m/z* [M+Na]<sup>+</sup> calcd for C<sub>28</sub>H<sub>36</sub>O<sub>6</sub>SiNa<sup>+</sup>: 519.2173; found 519.2177 (+0.66 ppm).

**(+)-(2*S*,3*S*)-3-hydroxy-2-((*R*)-1-hydroxyallyl)-2-methylbutane-1,4-diyl dibenzoate (**5.14**)**



The α,β-unsaturated ketone **5.13** (1.32 g, 2.66 mmol, 1.00 equiv.) was dissolved in methanol/THF (2:1, 40 mL, 0.08M) and CeCl<sub>3</sub>•7H<sub>2</sub>O (2.0g, 5.3 mmol, 2.0 equiv.) was added in one portion. The resulting mixture was stirred vigorously until all the solid was dissolved at which point the reaction mixture was cooled to -40°C. NaBH<sub>4</sub> (0.51g, 13 mmol, 5.0 equiv.) was then added in one portion and stirring was continued for 45 minutes at which point TLC showed complete conversion of the starting material. The reaction was quenched with slow addition of 0.5 N HCl (20 mL) and diluted with ether (20 mL). The cold bath was then removed, and vigorous stirring was continued for 30 minutes. The phases were separated, and the aqueous layer was extracted with ether (2x20 mL). The organic fractions were combined and washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was used directly in the next step. <sup>1</sup>H NMR analysis of the crude mixture showed a >10:1 selectivity favoring the anti product.

In a plastic container, the crude allylic alcohol **5.20** (2.66 mmol) was dissolved in THF (9.0 mL, 0.3M) and the resulting solution was cooled to 0 °C. Pyridine•HF (4.0 mL) was added over about 5 minutes and the reaction was followed by TLC of quenched aliquots. Upon complete conversion of starting material (typically 6 to 8 hours), the reaction mixture was

diluted with EtOAc (*ca.* 20 mL) and slowly poured in vigorously stirred ice cold saturated Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> and vigorous stirring was continued for 30 minutes. The layers were separated, and the aqueous layer was extracted with EtOAc (2x15 mL). The combined organic fractions were washed with 1N HCl (2x20 mL), water and brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. Purification by flash chromatography (EtOAc/Hexanes) provided the pure diol **5.14** (795 mg, 60% over 2 steps) as a colorless oil

**R<sub>f</sub>**=0.57 (Hexanes/EtOAc, 60:40);

**[α]<sup>25</sup><sub>D</sub>** +12 (c=2.4, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>);

**Formula:** C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>O<sub>6</sub>; **MW:** 384.43 g/mol;

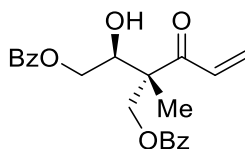
**IR** (neat) ν<sub>max</sub> 3448, 3975, 2893, 1716, 1269, 1113, 709 cm<sup>-1</sup>;

**<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.09 – 8.03 (m, 4H), 7.61 – 7.54 (m, 2H), 7.48 – 7.42 (m, 4H), 6.04 (ddd, *J* = 17.1, 10.5, 6.5 Hz, 1H), 5.40 (dd, *J* = 17.1, 1.2 Hz, 1H), 5.30 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 4.72 – 4.65 (m, 2H), 4.53 (dd, *J* = 11.6, 8.2 Hz, 1H), 4.41 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 4.32 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 4.22 (dd, *J* = 8.1, 2.7 Hz, 1H), 1.16 (s, 3H) ppm;

**<sup>13</sup>C NMR** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 167.0, 166.8, 136.0, 133.3, 133.2, 129.8, 129.7, 129.6, 128.5, 128.4, 117.9, 77.3, 73.7, 66.44, 66.35, 43.8, 17.0 ppm;

**HRMS** (ESI+) *m/z* [M+Na]<sup>+</sup> calcd for C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>O<sub>6</sub>Na<sup>+</sup>: 407.1465; found 407.1459 (-1.5 ppm).

**(+)-(2R,3S)-2-acryloyl-3-hydroxy-2-methylbutane-1,4-diyl dibenzoate (S12)**



In a plastic container, the protected β-hydroxy ketone **5.13** (240 mg, 0.490 mmol, 1.00 equiv.) was dissolved in THF (3.6 mL, 0.13 M) and the resulting solution was cooled to 0°C. Pyridine•HF (1.2 mL) was then added dropwise and stirring was continued for 16 hours at 25°C. At that point, a second portion of pyridine•HF (0.61 mL) was added and the reaction was stirred for another 2 hours at which point the reaction was judged complete by NMR. The reaction mixture was diluted with EtOAc (5 mL) and carefully poured into cold vigorously stirred aqueous Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (10 mL). After stirring 15 minutes, the phases were separated, the aqueous

layer was extracted with EtOAc (2x10 mL) and the organic fractions were washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. Purification by flash chromatography (Hexanes/EtOAc) affords the pure unprotected  $\beta$ -hydroxyketone **S12** (140 mg, 76%) as a colorless oil.

**R<sub>f</sub>**=0.57 (Hexanes/EtOAc, 60:40);

**[ $\alpha$ ]<sup>25<sub>D</sub></sup> +15 (c=0.54, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>);**

**Formula:** C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>O<sub>6</sub>; **MW:** 382.41 g/mol;

**IR** (neat)  $\nu_{\text{max}}$  3497, 3064, 2957, 1717, 1266, cm<sup>-1</sup>;

**<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.02 (dd, *J* = 8.2, 1.4 Hz, 2H), 7.97 (dd, *J* = 8.2, 1.4 Hz, 2H), 7.61 – 7.55 (m, 2H), 7.48 – 7.41 (m, 4H), 6.92 (dd, *J* = 16.8, 10.4 Hz, 1H), 6.42 (dd, *J* = 16.8, 1.8 Hz, 1H), 5.73 (dd, *J* = 10.4, 1.8 Hz, 1H), 4.70 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 4.67 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 4.59 (dd, *J* = 11.6, 2.9 Hz, 1H), 4.46 (dd, *J* = 11.6, 6.9 Hz, 1H), 4.43 – 4.38 (m, 1H), 3.27 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 1.45 (s, 3H) ppm;

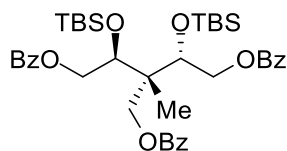
**<sup>13</sup>C NMR** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  201.1, 166.8, 166.1, 133.32, 133.28, 131.3, 130.2, 129.7, 129.60, 129.55, 129.4, 128.5, 128.4, 72.7, 66.8, 66.2, 53.1, 16.3 ppm;

**HRMS** (ESI<sup>+</sup>) *m/z* [M+Na]<sup>+</sup> calcd for C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>O<sub>6</sub>Na<sup>+</sup>: 405.1309; found 405.1311 (+0.59 ppm).

### Reduction of **S12** to **5.14** using Me<sub>4</sub>NBH(OAc)<sub>3</sub>

To a 0 °C stirred solution of **S12** (470 mg, 1.2 mmol, 1.0 equiv.) in MeCN/AcOH (19:1, 8.2 mL, 0.15 M), Me<sub>4</sub>NBH(OAc)<sub>3</sub> (647 mg, 2.4 mmol, 2.0 equiv.) was added. After stirring for 45 minutes, the reaction was quenched with portionwise addition of NaHCO<sub>3</sub> (2.1g, 20 equiv.) and the reaction mixture was stirred vigorously for 30 minutes. After a filtration over celite, the volatiles were removed under reduced pressure and the crude residue was purified by flash column chromatography (Hexanes/EtOAc, 0 to 50%) to afford the pure *anti* diol **5.14** (385 mg, 76%).

**(+)-(S)-2-((S)-2-(benzoyloxy)-1-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)ethyl)-3-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-2-methylbutane-1,4-diyl dibenzoate (5.23)**



To a 0 °C stirred solution of *anti* diol **5.20** (582 mg, 1.17 mmol, 1.00 equiv.) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (12 mL, 0.10 M), TBSOTf (350 µL, 1.52 mmol, 1.30 equiv.) was added dropwise. The reaction mixture was then allowed to warm to 25 °C and stirring was continued for 16h. The reaction was quenched with slow addition of 0.1 N HCl (15 mL) and the biphasic mixture was stirred vigorously for about 10 minutes. The phases were separated, the aqueous layer was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1x10 mL) and the combined organic fractions were washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure. The residue was slowly filtered over a small silica pad and eluted with Et<sub>2</sub>O/Hexanes (0:100 to 10:90) to afford the protected allylic alcohol (365 mg, 51% yield) containing some minor unidentified impurities.

The protected allylic alcohol (365 mg, 594 µmol, 1.00 equiv.) was dissolved in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (12 mL, 0.05M) and the resulting solution was cooled to -78 °C. Ozone was then bubbled through the solution at -78 °C until the reaction mixture turns to a deep blue color. Ozone bubbling was stopped, and the reaction mixture was degassed with N<sub>2</sub> for 15 minutes followed by addition of MeOH (12 mL) and NaBH<sub>4</sub> (225 mg, 5.94 mmol, 10.0 equiv.). The resulting suspension was stirred 30 minutes at -78 °C. After removal of the acetone/dry ice, stirring was continued for 2 hours and the reaction was quenched with 0.5 N HCl (25 mL) and Et<sub>2</sub>O (15 mL). The phases were separated, the aqueous layer was extracted with Et<sub>2</sub>O (1x15 mL) and the combined organic fractions were washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced. The residue was then dissolved in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> and loaded on a small silica pad eluting with Et<sub>2</sub>O to afford the alcohol (150 mg, 41% yield) containing some minor unidentified impurities as a colorless oil.

The alcohol (150 mg, 243 µmol, 1.00 equiv.) was dissolved in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2.4 mL, 0.10M) and pyridine (40 µL, 0.49 mmol, 2.0 equiv.) and DMAP (3.0 mg, 25µmol, 0.10 equiv.) were added. The resulting mixture was cooled to 0°C and BzCl (34 µL, 0.29 mmol, 1.2 equiv.) was added. After stirring at 25 °C for 16 hours, the mixture was cooled to 0°C and ethylenediamine (7 µL, 98 µmol, 0.4 equiv.) was added. After 1 hour, the mixture was diluted with hexanes and

filtered over a medium silica pad eluted with Et<sub>2</sub>O/Hexanes (1:1) to afford the product as a colorless oil. Purification by flash chromatography (Hexanes/Et<sub>2</sub>O) afforded the product **5.23** (120 mg, 68% yield) as a colorless oil.

**R<sub>f</sub>**=0.61 (Hexanes/Et<sub>2</sub>O, 80:20);

**[α]<sub>D</sub><sup>25</sup>** +13 (c=2.7, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>);

**Formula:** C<sub>40</sub>H<sub>56</sub>O<sub>8</sub>Si<sub>2</sub>; **MW:** 721.05 g/mol;

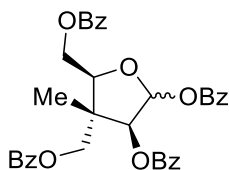
**IR** (neat) ν<sub>max</sub> 2954, 2929, 2857, 1717, 1263, 1089, 1025 cm<sup>-1</sup>;

**<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.08 – 7.97 (m, 6H), 7.60 – 7.35 (m, 9H), 4.90 (dd, *J* = 12.1, 2.5 Hz, 1H), 4.77 (dd, *J* = 11.9, 3.5 Hz, 1H), 4.54 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 4.47 (dd, *J* = 11.9, 6.3 Hz, 1H), 4.44 – 4.37 (m, 2H), 4.31 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 4.20 (dd, *J* = 7.2, 2.4 Hz, 1H), 1.23 (s, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.89 (s, 9H), 0.10 (s, 3H), 0.09 (s, 3H), 0.07 (s, 3H), 0.05 (s, 3H) ppm;

**<sup>13</sup>C NMR** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 166.8, 166.7, 166.3, 133.3, 133.09, 133.08, 130.3, 130.2, 130.1, 129.8, 129.6, 128.7, 128.48, 128.46, 75.4, 72.8, 68.8, 67.9, 67.0, 46.7, 26.10, 26.05, 18.5, 18.4, 18.1, -3.9, -4.0, -4.6, -4.7 ppm;

**HRMS** (ESI<sup>+</sup>) *m/z* [M+Na]<sup>+</sup> calcd for C<sub>40</sub>H<sub>56</sub>O<sub>8</sub>Si<sub>2</sub>Na<sup>+</sup>: 743.3406; found 743.3396 (-1.34 ppm).

**(3S,4R,5S)-4,5-bis((benzoyloxy)methyl)-4-methyltetrahydrofuran-2,3-diyl dibenzoate**



In a 100 mL two neck round bottom flask, the allylic alcohol **5.14** (310 mg, 0.81 mmol, 1.0 equiv.) and CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mL, 0.040 M) were added and the resulting solution was cooled to -78°C. Ozone was bubbled through the reaction mixture until a deep blue color appears at which point the argon inlet was changed for a N<sub>2</sub> inlet and bubbling was continued for 15 minutes. Triethylamine (0.34 mL, 2.4 mmol, 3 equiv.) was added and stirring at -78°C was continued for 45 minutes. The acetone/dry ice bath was removed and stirring was continued for 2 hours at which point the mixture was filtered over MgSO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure. The

residue was dissolved in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> and filtered over silica eluting with EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50/50) to afford the crude lactol **5.02** (230 mg, 74%) used directly in the next step.

The crude lactol **5.02** (185 mg, 0.479 mmol, 1.00 equiv.) was dissolved in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4.8 mL, 0.10M) and pyridine (193  $\mu$ L, 2.39 mmol, 5.00 equiv.) was added. After cooling the resulting mixture to 0°C, BzCl (140  $\mu$ L, 1.20 mmol, 2.50 equiv.) was added dropwise. The reaction mixture was stirred for 16 hours at 0°C at which point ethylenediamine (16  $\mu$ L, 0.24 mmol, 0.5 equiv.) was added and stirring was continued for 1 hour at 0°C. The reaction mixture was then diluted with hexanes (5 mL) and the mixture was through a silica pad eluting with Et<sub>2</sub>O. After evaporation of the filtrate, the crude was purified by flash chromatography (Hexanes/EtOAc) to afford the tetrabenzoate furanoside **5.28** (221 mg, 78% yield) as a ~1:1 mixture of anomers as a white foam. A small sample was carefully repurified to separate the anomers.

### Less polar fraction

**R<sub>f</sub>**=0.50 (Hexanes/EtOAc, 70:30);

**Formula:** C<sub>35</sub>H<sub>30</sub>O<sub>9</sub>; **MW:** 594.62 g/mol;

**IR** (neat)  $\nu_{\text{max}}$  3064, 2984, 1719, 1263 cm<sup>-1</sup>;

**<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.12 – 8.04 (m, 8H), 7.67 – 7.54 (m, 4H), 7.52 – 7.37 (m, *J* = 33.9, 18.2, 7.9 Hz, 8H), 6.67 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 5.96 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 4.77 (dd, *J* = 7.0, 4.7 Hz, 1H), 4.70 – 4.58 (m, 4H), 1.37 (s, 3H) ppm;

**<sup>13</sup>C NMR** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  166.2, 166.1, 165.4, 165.2, 133.7, 133.5, 133.3, 133.2, 130.0, 129.9, 129.8, 129.7, 129.5, 129.4, 128.9, 128.7, 128.53, 128.51, 128.4, 100.6, 81.4, 81.1, 67.6, 63.8, 48.2, 12.7 ppm;

**HRMS** (ESI+) *m/z* [M+Na]<sup>+</sup> calcd for C<sub>35</sub>H<sub>30</sub>O<sub>9</sub>Na<sup>+</sup>: 617.1782; found 617.1771 (-1.72 ppm).

### More polar fraction

**R<sub>f</sub>**=0.48 (Hexanes/EtOAc, 70:30);

**Formula:** C<sub>35</sub>H<sub>30</sub>O<sub>9</sub>; **MW:** 594.62 g/mol;

**IR** (neat)  $\nu_{\text{max}}$  3064, 2984, 1719, 1263 cm<sup>-1</sup>;

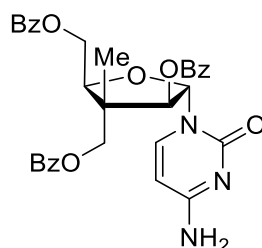


**<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.10 – 7.96 (m, 8H), 7.61 – 7.53 (m, 4H), 7.45 – 7.37 (m, 8H), 6.83 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 5.79 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 4.71 (dd, *J* = 13.9, 7.9 Hz, 1H), 4.66 – 4.61 (m, 2H), 4.51 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 4.44 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 1.59 (s, 3H) ppm;

**<sup>13</sup>C NMR** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 166.2, 166.1, 165.1, 164.9, 133.6, 133.43, 133.35, 133.26, 129.8, 129.70, 129.67, 129.52, 129.49, 129.4, 128.9, 128.53, 128.51, 128.4, 94.7, 80.4, 74.7, 68.2, 64.5, 45.3, 12.9 ppm;

**HRMS** (ESI+) *m/z* [M+Na]<sup>+</sup> calcd for C<sub>35</sub>H<sub>30</sub>O<sub>9</sub>Na<sup>+</sup>: 617.1782; found 617.1771 (-1.72 ppm).

**(+)-((2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(4-amino-2-oxypyrimidin-1(2*H*)-yl)-4-(benzoyloxy)-3-methyltetrahydrofuran-2,3-diyl)bis(methylene) dibenzoate (5.29)**



To a solution of the mixture of anomeric benzoates (125 mg, 210 μmol, 1.00 equiv.) in MeCN (1 mL, 0.2M), silylated cytosine (0.4M in DCE, 0.84 mL, 0.34 mmol, 1.6 equiv.) and TMSOTf (75 μL, 0.42 mmol, 2 equiv.) were added. The resulting mixture was warmed to 40 °C and stirred 16 hours. After cooling to 25 °C, the reaction mixture was diluted with EtOAc (5 mL) and saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub> was slowly added followed by vigorous stirring for 15 minutes. The layers were separated, and the aqueous phase was extracted with EtOAc (2x10 mL) and the combined organic fractions were washed with 0.5N NaOH (5 mL) and brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product (>20:1 d.r.) was purified by flash chromatography (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 0 to 10%) to afford the pure product **5.29** (95 mg, 77%) as a white solid.

**R<sub>f</sub>**=0.57 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 92:8);

**[α]<sub>D</sub><sup>25</sup>** +50 (c=1.8, MeOH);

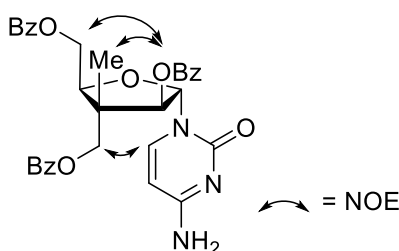
**Formula:** C<sub>32</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>8</sub>; **MW:** 583.60 g/mol;

**IR** (neat)  $\nu_{\text{max}}$  3336, 3191, 3067, 2979, 1720, 1650, 1267, 1108 cm<sup>-1</sup>;

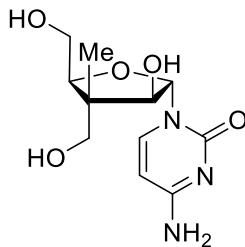
**<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.06 – 7.93 (m, 6H), 7.58 – 7.27 (m, 10H), 6.16 (d,  $J$  = 5.7 Hz, 1H), 5.99 (d,  $J$  = 5.7 Hz, 1H), 5.78 (d,  $J$  = 7.4 Hz, 1H), 4.99 (dd,  $J$  = 7.2, 4.3 Hz, 1H), 4.62 (dd,  $J$  = 11.8, 4.2 Hz, 1H), 4.57 (dd,  $J$  = 11.8, 7.3 Hz, 1H), 4.52 (d,  $J$  = 11.5 Hz, 1H), 4.45 (d,  $J$  = 11.4 Hz, 1H), 1.38 (s, 3H) ppm; NH<sub>2</sub> signal missing possibly due to exchange in CDCl<sub>3</sub>

**<sup>13</sup>C NMR** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  166.4, 166.3, 165.8, 165.5, 155.6, 142.3, 133.7, 133.4, 133.3, 130.1, 129.9, 129.8, 129.6, 129.5, 129.1, 128.7, 128.61, 128.57, 95.5, 91.9, 81.9, 78.8, 67.7, 64.2, 48.0, 12.6 ppm;

**HRMS** (ESI+)  $m/z$  [M+Na]<sup>+</sup> calcd for C<sub>32</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>8</sub>Na<sup>+</sup>: 606.1847; found 606.1876 (+4.78 ppm).



**(+)-4-Amino-1-((2*S*,3*S*,4*S*,5*S*)-3-hydroxy-4,5-bis(hydroxymethyl)-4-methyltetrahydrofuran-2-yl)pyrimidin-2(1H)-one (5.31)**



To a solution of the protected nucleoside analogue **5.29** (121 mg, 0.207 mmol, 1.00 equiv.) in MeOH (2.1 mL, 0.10 M), aq. NaOH (10% in H<sub>2</sub>O, 0.5 mL, 6 equiv.) was added and the resulting mixture was heated to 50°C for 3 hours. After cooling to room temperature, the reaction was quenched with addition of formic acid (10% in MeOH, *ca.* 0.5 mL) followed by

evaporation of the volatiles under reduced pressure. The crude product was then dissolved in water (if necessary, adjust pH to 7-8) and purified by flash chromatography (C18 reverse phase, Water/MeOH 100:0 to 75:25) to provide the pure nucleoside analogue **5.31** (36 mg, 64%) as a white powder.

$[\alpha]^{25}_{\text{D}} +9$  (c=0.19, MeOH)

**Formula:** C<sub>11</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>; **MW:** 271.27 g/mol;

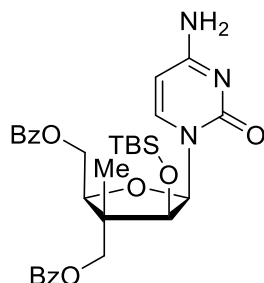
**IR** (neat)  $\nu_{\text{max}}$  3335, 3213, 2925, 1646, 1608, 1491, 1046 cm<sup>-1</sup>;

**<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  7.72 (d,  $J$  = 7.5 Hz, 1H), 5.93 (d,  $J$  = 7.4 Hz, 1H), 5.78 (d,  $J$  = 6.2 Hz, 1H), 4.31 (dd,  $J$  = 7.0, 4.7 Hz, 1H), 4.22 (d,  $J$  = 6.2 Hz, 1H), 3.72 (dd,  $J$  = 11.5, 4.7 Hz, 1H), 3.68 (dd,  $J$  = 11.5, 7.0 Hz, 1H), 3.49 (s, 2H), 1.00 (s, 3H) ppm; OH and NH<sub>2</sub> signals missing possibly due to exchange in CD<sub>3</sub>OD

**<sup>13</sup>C NMR** (126 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  167.7, 159.2, 142.8, 96.2, 92.8, 85.7, 79.4, 66.1, 62.4, 49.8, 10.8 ppm;

**HRMS** (ESI+)  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> calcd for C<sub>11</sub>H<sub>18</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub><sup>+</sup>: 272.1241; found 272.1240 (-0.37 ppm).

**(+)-((2S,3R,4S,5R)-5-(4-amino-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-3-methyltetrahydrofuran-2,3-diyl)bis(methylene) dibenzoate (5.35)**



To a 0°C solution of the lactol **5.02** (0.15 g, 0.41 mmol, 1.0 equiv.) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2.7 mL, 0.15M), 2,6-lutidine (0.47 mL, 4.0 mmol, 10 equiv.) and TBSOTf (0.30 mL, 1.2 mmol, 3.0 equiv.) were added. The reaction mixture was slowly warmed to 25°C and stirring was continued for 16 hours at which point saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub> (2 mL) was added followed by Et<sub>2</sub>O (2 mL). After stirring vigorously 5 minutes, the layers were separated, and the aqueous

layer was extracted with Et<sub>2</sub>O (2x3 mL) and the combined organic fractions were washed successively with 0.5N HCl (2x5 mL), water (5 mL) and brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> and filtered over a silica plug eluted with Et<sub>2</sub>O to afford the TBS protected lactol **5.32** as a clear oil that solidifies upon standing which was used directly in the next step.

The bis-TBS protected lactol **5.32** (0.25 g, 0.41 mmol, 1.0 equiv.) was dissolved in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 mL, 0.5M) and (cyclohexyl)<sub>2</sub>BI (0.50 M in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 1.6 mL, 0.81 mmol, 2.0 equiv.) was added. The purple reaction mixture was warmed to 40°C and stirred for 1.5 hour. After cooling to room temperature, the flask was quickly opened and silylated cytosine (0.3M in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 2.7 mL, 0.81 mmol, 2 equiv.) was quickly added. The orange reaction mixture was warmed to 40 °C and stirred 4 hours at which point <sup>1</sup>H NMR showed complete conversion of the starting material. The reaction mixture was diluted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> and poured in saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub> (10 mL). After stirring vigorously for 10 minutes, the layers were separated, and the aqueous layer was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2x10 mL). The combined organic fractions were washed with saturated NaHCO<sub>3</sub> and brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product (>20:1 d.r.) was purified by flash chromatography (EtOAc/*i*-PrOH) to afford the protected 1,2-*syn* nucleoside **5.35** (145 mg, 60%) as a white foam.

**R<sub>f</sub>**=0.29 (EtOAc/*i*-PrOH, 95:5);

**[α]<sub>D</sub><sup>25</sup>** +90 (c=1.0, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>);

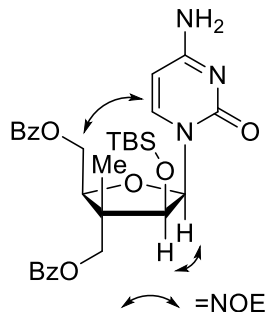
**Formula:** C<sub>31</sub>H<sub>39</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub>Si; **MW:** 593.75 g/mol;

**IR** (neat) ν<sub>max</sub> 3336, 3154, 2953, 2928, 1719, 1640, 1266, 1095, 710 cm<sup>-1</sup>;

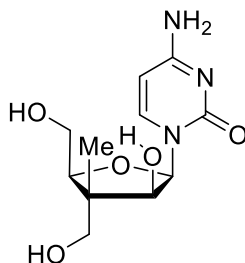
**<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.05 (d, *J* = 8.0 Hz, 4H), 7.66 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.62 – 7.52 (m, 2H), 7.49 – 7.39 (m, 4H), 6.44 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 5.76 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 4.78 (dd, *J* = 11.5, 8.8 Hz, 1H), 4.44 (dd, *J* = 11.5, 4.0 Hz, 1H), 4.38 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 4.36 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 4.34 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H), 4.32 (dd, *J* = 8.6, 4.0 Hz, 1H), 1.26 (s, 3H), 0.89 (s, *J* = 8.2 Hz, 9H), 0.07 (s, 3H), -0.19 (s, 3H) ppm; NH<sub>2</sub> signals missing possibly due to exchange in CDCl<sub>3</sub>

**<sup>13</sup>C NMR** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 166.5, 166.3, 165.4, 155.8, 144.1, 133.5, 133.4, 129.84, 129.79, 129.6, 128.7, 128.6, 93.4, 87.6, 80.2, 74.8, 68.9, 65.2, 49.9, 26.3, 18.1, 14.3, -4.8, -5.1 ppm;

**HRMS** (ESI<sup>+</sup>) *m/z* [M+H]<sup>+</sup> calcd for C<sub>31</sub>H<sub>40</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub>Si<sup>+</sup>: 594.2630; found 594.2641 (+1.85 ppm).



**(+)-4-amino-1-((2R,3S,4S,5S)-3-hydroxy-4,5-bis(hydroxymethyl)-4-methyltetrahydrofuran-2-yl)pyridin-2(1H)-one (5.38)**



A stirred solution of the lactol **5.02** (39 mg, 0.10 mmol, 1.0 equiv.) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1 mL, 0.1M) was cooled to 0 °C and imidazole (68 mg, 1 mmol, 10 equiv.) was added. After complete dissolution, TESC1 (50  $\mu\text{L}$ , 0.30 mmol, 3.0 equiv.) was added and the reaction mixture was warmed to room temperature and stirred 16 hours. The reaction mixture was diluted with ether and quenched with addition of saturated aqueous  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . The layers were separated and the aqueous layer was extracted with ether (2x5 mL). The combined organic layers were washed with 0.5N HCl (5 mL), water and brine, dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered and concentrated under reduced pressure to afford the crude product as a slightly yellow oil. Coevaporation with toluene (2x3mL) provided the bis silylated ether **5.36** used directly in the next step.

The bis-silylated ether **5.36** (62 mg, 0.10 mmol, 1.0 equiv.) was dissolved in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.66 mL, 0.15M) and  $\text{Cy}_2\text{BI}$  (0.5M in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 0.15 mL, 1.5 equiv.) was added dropwise. The resulting purple mixture was warmed to 40°C for 90 minutes. The mixture was cooled to room temperature and the silylated cytosine (0.3M in DCE, 0.66 mL, 0.20 mmol, 2 equiv.) was added quickly. The flask was sealed again and warmed to 40 °C for 4 hours at which point  $^1\text{H}$  NMR

showed complete conversion of the starting material. The reaction was quenched with addition of MeOH/Et<sub>3</sub>N (9:1, 1 mL) and the volatiles were removed under reduced pressure. The residue was then dissolved in MeOH (1 mL) and TsOH (0.19 g, 1.0 mmol, 10 equiv.) was added and the reaction mixture was warmed to 50 °C and stirred for 16 hours at which point NaOH (5 N in H<sub>2</sub>O, 0.5 mL, 25 equiv.) was added and the reaction mixture was stirred for another 2 hours at 50 °C. The reaction mixture neutralized with addition saturated ammonium bicarbonate. Evaporation of the volatiles under reduced pressure affords the crude product (>20:1 d.r.) purified on reverse phase silica to afford the pure nucleoside analogue **5.38** (13.7 mg, 51% over two steps) as a white foam.

**R<sub>f</sub>**=0.2 (EtOAc/*i*-PrOH/NH<sub>4</sub>OH 92:6:2);

**[α]<sup>25</sup><sub>D</sub>** +80 (c=0.23, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>);

**Formula:** C<sub>11</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>; **MW:** 271.27 g/mol;

**IR** (neat) ν<sub>max</sub> 3336, 3028, 2931, 1643, 1061 cm<sup>-1</sup>;

**<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.90 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.10 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 5.86 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 4.07 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 3.99 (dd, *J* = 4.9, 3.2 Hz, 1H), 3.77 (dd, *J* = 11.8, 3.2 Hz, 1H), 3.69 (dd, *J* = 11.8, 4.9 Hz, 1H), 3.54 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H), 3.49 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H), 1.10 (s, 3H) ppm; OH and NH<sub>2</sub> signals missing possibly due to exchange in CD<sub>3</sub>OD

**<sup>13</sup>C NMR** (126 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 167.7, 158.3, 144.2, 94.3, 89.5, 85.0, 74.7, 68.7, 63.2, 51.8, 13.4 ppm;

**HRMS** (ESI+) *m/z* [M+H]<sup>+</sup> calcd for C<sub>11</sub>H<sub>18</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub><sup>+</sup>: 272.1241; found 272.1242 (+0.37 ppm).

